

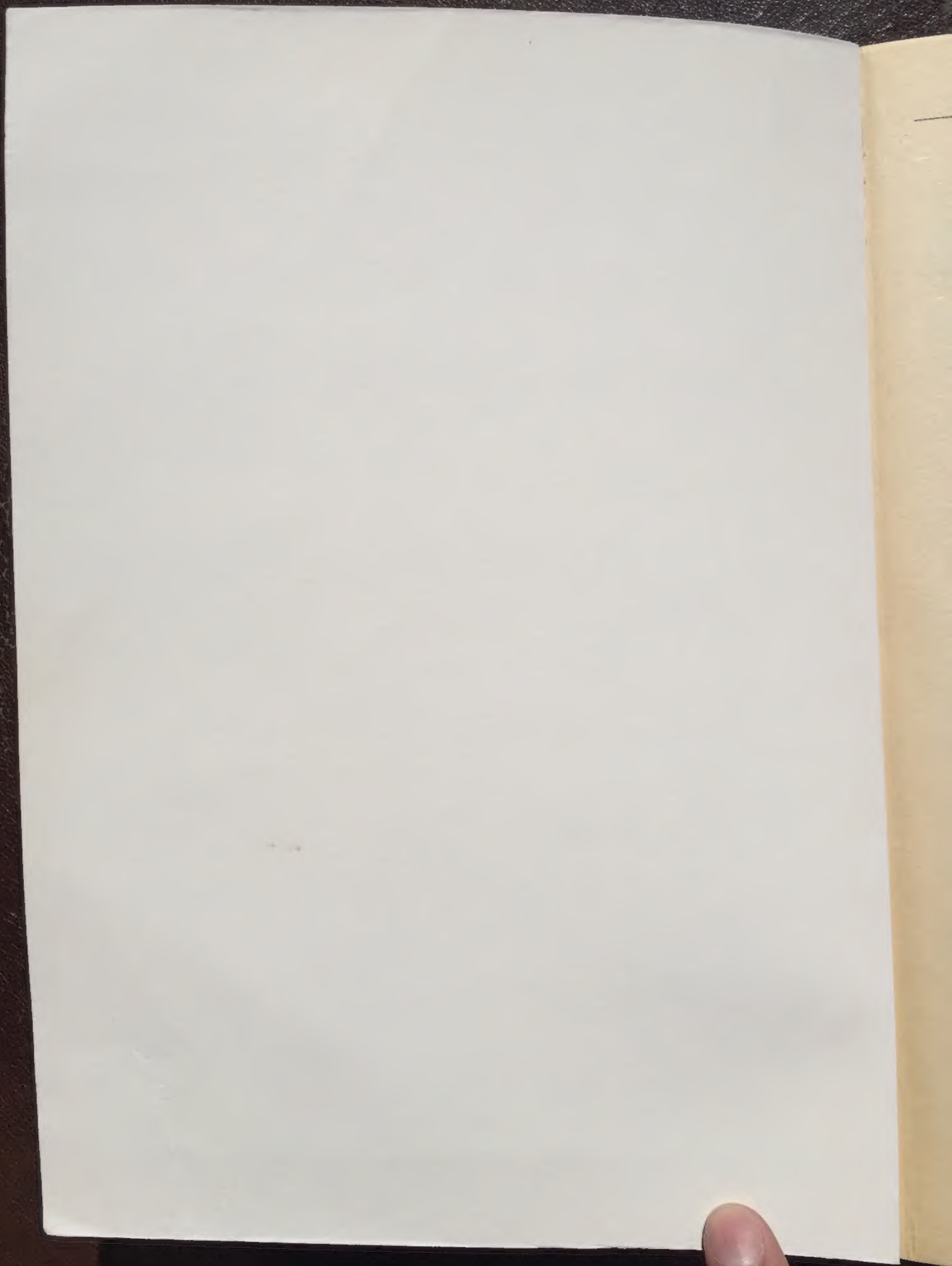
ИНТЕРМЕДИКА

КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

ДЕТЕЙ И
ПОДРОСТКОВ

2

Маркова И. В.
Афанасьев В. В.
Цыбульский Э. К.



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ НАУЧНАЯ АССОЦИАЦИЯ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

МЕДИЦИНСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ДИАГНОСТИКА

КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

часть вторая

*Рекомендовано Управлением научных и образовательных
медицинских учреждений Министерства здравоохранения России
в качестве учебного пособия*

Под редакцией
д.м.н., профессора И. В. Марковой
д.м.н. В. В. Афанасьева
д.м.н., профессора Э. К. Цыбулькина

«ИНТЕРМЕДИКА»
«Специальная Литература»
Санкт-Петербург
1999

УДК 616.89-008.441.13-0532(021)
ББК 57.334.194

Рецензенты: Главный специалист отдела нейрофармакологии НИ ИЭМ з.д.н. проф. П.П.Денисенко
Директор института токсикологии МЗ РФ проф. А.Н.Петров
Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургской
государственной педиатрической медицинской академии профессор В.И.Гордеев

К 49 «Клиническая токсикология детей и подростков» под редакцией Марковой И.В., Афанасьева В.В., Цыбулькина Э.К., Санкт-Петербург, «ИНТЕРМЕДИКА», 1999, 400 стр. с илл.
ISBN 5-89720-005-X
ISBN 5-89720-007-6 (т.2)

Монография представляет собой руководство по клинической токсикологии и одновременно справочник по фармако- и токсикодинамике современных лекарственных препаратов. Рассмотрено свыше 500 соединений и их гомологов в единой системе изложения материала. Представлены клинические примеры собственных наблюдений и любезно предоставленные случаи из практики зарубежных коллег. Даны таблицы совместимости рассматриваемого соединения с препаратами других фармакологических групп, приведены сведения о параметрах токсикокинетики рассматриваемых веществ и способы химико-токсикологической экспресс-диагностики острых отравлений.

Издание осуществлено при участии ЗАО «Издательство „Специальная Литература“»

ISBN 5-89720-005-X
ISBN 5-89720-007-6 (т.2)

© «ИНТЕРМЕДИКА», 1999

Коллектив авторов

В. В. Афанасьев

доктор медицинских наук
профессор кафедры неотложной медицины
Санкт-Петербургская Медицинская академия
последипломного образования

В. Д. Великова

кандидат медицинских наук
Ассистент кафедры клинической токсикологии
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования

В. А. Гусель

доктор медицинских наук, профессор

А. В. Добронравов

доктор медицинских наук, профессор

М. А. Иванова

Кафедра фармакологии
Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия

И. В. Маркова

доктор медицинских наук, профессор
Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия

И. Б. Михайлов

доктор медицинских наук, профессор
Заведующий кафедрой клинической
фармакологии
Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия

В. Б. Прозоровский

доктор медицинских наук, профессор
Заслуженный деятель науки Р.Ф.
Лауреат Государственной премии СССР
Институт военной медицины

Г. А. Пташник

кандидат медицинских наук
Кафедра фармакологии
Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия

С. Х. Фельдман

Старший врач реанимационной
кардиологической бригады
Санкт-Петербургской службы
Скорой медицинской помощи

Э. К. Цыбульский

доктор медицинских наук, профессор
Заведующий кафедрой Неотложной педиатрии
Главный детский анестезиолог-реаниматолог
Санкт-Петербурга
Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия

Н. П. Шестакова

Химико-токсикологическая лаборатория
Института скорой помощи
имени Ю. Ю. Джанелидзе

С. Е. Шпиленя

доктор биологических наук, профессор
Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия

СОДЕРЖАНИЕ

II том

1. ОТРАВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ, ДЕЙСТВУЮЩИМИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

1.1. Отравления β -адреноблокаторами (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	7
1.2. Отравления сердечными гликозидами (д.м.н., профессор И. Б. Михайлов, д.м.н. В. В. Афанасьев, С. Х. Фельдман)	19
1.3. Отравление блокаторами кальциевых каналов (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	33
1.4. Отравления клофелином (д.м.н. В. В. Афанасьев)	44
1.5. Отравления резерпином (д.м.н., профессор, лауреат Гос. премии СССР, з.д.н. РФ В. Б. Прозоровский, д.м.н. В. В. Афанасьев)	54
Список основной литературы к главе 1	60

2. ОТРАВЛЕНИЯ СПИРТАМИ

2.1. Отравление этанолом (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	63
2.2. Хроническая интоксикация этанолом (д.м.н. В. В. Афанасьев)	77
2.3. Осложнения хронического приема этанола (д.м.н. В. В. Афанасьев)	79
2.4. Отравления многоатомными спиртами (д.м.н. В. В. Афанасьев)	92
2.5. Отравление тетурамом (д.м.н. В. В. Афанасьев)	106
Список основной литературы к главе 2	110

3. ОТРАВЛЕНИЯ ЯДАМИ ПРИЖИГАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

3.1. Отравления кислотами (д.м.н., профессор И. В. Маркова, к.м.н. Г. А. Пташник, д.м.н. В. В. Афанасьев, к.м.н. В. Д. Великова)	115
3.2. Отравления щелочами (д.м.н., профессор И. В. Маркова, к.м.н. Г. А. Пташник)	123
3.3. Отравление препаратами йода (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	125
3.4. Отравления фенолом и его производными (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	126
3.5. Отравления борной кислотой (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	128
3.6. Отравление перекисью водорода (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	132
3.7. Отравления калия перманганатом (к.м.н. Г. А. Пташник)	134
3.8. Список основной литературы к главе 3	137

4. ОТРАВЛЕНИЯ МЕТАЛЛАМИ И МЫШЬЯКОМ

4.1. Отравление препаратами ртути (М. А. Иванова)	138
4.2. Отравление металлической ртутью (д.м.н., профессор А. В. Добронравов)	141
4.3. Отравления свинцом (М. А. Иванова, д.м.н., профессор И. В. Маркова)	146
4.4. Отравление литием (Li) (д.м.н. В. В. Афанасьев)	150
4.5. Отравление таллием (д.м.н. В. В. Афанасьев, М. А. Иванова)	153

4.6. Отравления препаратами железа (д.м.н. В. В. Афанасьев, д.м.н., профессор И. В. Маркова)	157
4.7. Нарушение калиевого гомеостаза при острых отравлениях (д.м.н. В. В. Афанасьев)	168
4.8. Отравления мышьяком (д.м.н. В. В. Афанасьев)	183
Список основной литературы к главе 4	191

5. ОТРАВЛЕНИЯ ПРОМЫШЛЕННЫМИ И БЫТОВЫМИ ЯДАМИ

5.1. Отравление фосфорорганическими антихолинэстеразными средствами (д.м.н., профессор, лауреат Гос. премии СССР, з.д.н. РФ В. Б. Прозоровский)	194
5.2. Отравления хлорорганическими соединениями (д.м.н., профессор, лауреат Гос. премии СССР, з.д.н. РФ В. Б. Прозоровский)	213
5.3. Отравление паракватом (д.м.н. В. В. Афанасьев)	219
5.4. Отравления углеводородами (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	224
5.5. Отравление хлорированными углеводородами (д.м.н., профессор, лауреат Гос. премии СССР, з.д.н. РФ В. Б. Прозоровский)	227
5.6. Отравления угарным газом (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	234
5.7. Отравление бромидом (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	238
5.8. Отравление метгемоглобинообразователями (д.м.н. В. В. Афанасьев, д.м.н., профессор И. В. Маркова)	240
Список основной литературы к главе 5	246

6. ОТРАВЛЕНИЯ ЯДАМИ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

6.1. Отравления ядовитыми растениями (д.м.н. профессор <u>С. Е. Шпилень*</u>)	250
6.2. Отравление ядовитыми грибами (д.м.н., профессор, лауреат Гос. премии СССР, з.д.н. РФ В. Б. Прозоровский, к.м.н. В. Д. Великова)	272
6.3. Укусы ядовитых змей, пчел и скорпионов (д.м.н., профессор В. А. Гусель, д.м.н. В. В. Афанасьев, д.м.н., профессор И. В. Маркова, к.м.н. В. Д. Великова)	282
6.4. Аллергические реакции на укус насекомых и змей, их лечение (к.м.н. В. Д. Великова)	291
6.5. Столбняк (д.м.н., профессор Э. К. Цыбульский)	294
6.7. Ботулизм (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н., профессор Э. К. Цыбульский)	298
Список основной литературы к главе 6	303

7. ОТРАВЛЕНИЯ ВИТАМИНОПРЕПАРАТАМИ

7.1. Отравление витамином А (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	305
7.2. Гипервитаминоз А (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	308
7.3. Отравление витамином Е (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	311
Список основной литературы к главе 7	313

8. ОТРАВЛЕНИЯ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫМИ СРЕДСТВАМИ

8.1. Отравления левомицетином (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	314
8.2. Отравление аминогликозидными антибиотиками (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	319
8.3. Отравления изониазидом (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	323
8.4. Отравления противоглистными средствами (д.м.н., профессор, лауреат Гос. премии СССР, з.д.н. РФ В. Б. Прозоровский)	330
8.5. Отравление хингамином (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	331
Список основной литературы к главе 8	333

* Личное наблюдение отравления борщевиком (д.м.н., профессор А. В. Добронравов)

9. ОСОБЕННОСТИ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В НЕОТЛОЖНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ (Н. П. Шестакова)

9.1. Химико-токсикологический анализ (ХТА)	334
9.2. Методы изолирования ядов из биоматериала	339
9.3. Методы обнаружения ядов, выделенных из биоматериала	343
9.4. Процедура химико-токсикологического анализа	358
9.5. Химико-токсикологический анализ ряда токсикологически важных веществ	365
9.6. Определение летучих ядов: ацетона и этанола	384
9.7. Определение патологических форм гемоглобина	387
Список основной литературы к главе 9	391

ПРИЛОЖЕНИЯ

Список сокращений, использованных в монографии	392
Предметный указатель	394

Анапр

Бета-
распрост
для лече
артериал
Кона, И
хромоцит

Отра
на 500
Федера
миологи
зом: про
ацетобу
отравле
препара
дечно-с
сопутст
гоприят
стве пр
одновре
ся псих
1993). Б
летальн
2%), в
исходо

Для
ность с
(анапр
долол
сотало
прони
ходят
мозг. З

Предметный указатель

1

1,4 бензодиазепин 364
1-арсено-3-фосфоглицерат 185
2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (ТХДД) 215
2,3-димеркапто-1-пропансульфо-
новая кислота 189
2-ПАМ 212
3-метилфентанил 74
3-фосфоглицерат 185
4,4-дихлордифенилтрихлорэтан
214
4-метилпиразол 105
40% раствор глюкозы 180
5% и 10% настойки йода 125
5-фторурацил 154
6-меркаптопури 154

А

абомии 307
абрикос 265
абстинентный синдром 69
абстинил 106
авенин 194
агнелицин 258
агранулоцитоз 143, 187
адалат 33
адалин 365
АДГ 64
АДФ 185
аденозинмонофосфорная кислота
65
аденозинтрифосфорная кислота
65
адипурекрин 145
адонизид 19
адреналин 15, 28, 108, 231, 292
адренореактивные системы 67
азотемия 154
азотная кислота 115
АКТГ 170
аконит 251, 252
аконитин 252, 365
акрихин 243
акродиния 139, 141
акроцианоз 68
активированный ацетат 184
активированный уголь 73, 108,
135, 164, 205, 211, 219, 227,
245, 332
актовегин 119
актрапид 173
актрафан 174
алдан 214, 216, 217
алкоголизм 77
алкогольдегидрогеназа 64
алкогольная деменция 79, 87
алкогольная миопатия 89
алкогольная нейропатия 79, 89
алкогольная кома 66
алкогольный абстинентный син-
дром (ААС) 79
алкогольный амавроз 69
алкофобин 106
алкуроний 17
аллергические реакции 148, 165
аллергические состояния 170
аллоксин 207
алопеция 153, 154

алтак 179
алтизем 33
алупент 118
альбумин 143
альдостерон 169
алкогольдегидрогеназа 94
альмагель А 119, 231
альпренолол 7
альфа-2-адреномиметики 85
«альфа-адреноблокирующий»
синдром 71
альфа-интерферон 154
альфа-метилфентанил 74
альфа-нафтилмочевина 374
альфа-токоферол 210
аматоксин 273
амбулаторная карта 145
амигдалин 259, 264
амидопирин 144
амидохлорид ртути 138
амизил 211
амикацин 319
амилаза 70
амилнитрит 240, 265
амилорид 177
аминазин 296
аминогликозидные антибиотики
319
аминогликозиды 168
аминокапроновая кислота 219,
286
аминоستيгмин 31, 74, 75, 256
амины алифатические вторичные
360
амины алифатические первичные
360
амины ароматические первичные
360
амины третичные 360
амнодарон 10, 32
амитриптилин 366
амлодипин 33
аммиак 123
аммония хлорид 239
ампициллин 119, 276
амринон 15, 42
амтизол 219, 234
АМФ 65
амфетамин 39, 108, 243, 358, 366
амфотерицин В 168, 320
анаболизанты 318
анаболические стероиды 144
анальгетики 125, 135
анальгин 144, 211, 219, 366
анэприлин 7, 31, 232, 234, 290
ангина Винсента 183
ангиотензинамид 232
ангиотензиноген 234
анемия 143, 147
анестезин 119, 243, 253, 262
анизокория 74
анилин 240, 243, 245
анилиновые красители 240
анионный промежуток 100, 162
анорексия 149, 153
антабус 78, 106
антациды 32
антибиотики 166, 227, 232
антибиотики широкого спектра
286
антигипоксанты 209, 219, 317

антигистаминные препараты 74
антидеполяризующие миорелак-
санты 219
антидепрессанты 12
антидиуретический гормон 169
антикальциевые средства 208, 210
антикоагулянты 320
антикол 106
антино 194
антиоксиданты 159, 166, 202, 210,
219, 223
антиоксидантная система 185
антистафилококковая плазма 122
антистафилококковый гамма-гло-
булин 122
антитромбин 3 255
«антихолинергический» синдром
256
антихолинэстеразные средства 85
антиэтил 106
анурии 187
апамин 288
апатия 147, 148
апластическая анемия 187
апоптоз 158
апрофен 206
аргинин 168
ардуан 17, 209, 328
аритмии 72
армии 194
ароматические углеводороды 360
АРС 67
артериальные дистонии 142
аскорбиновая кислота 83, 135,
140, 165, 189, 210, 237, 243,
245, 276, 286, 289, 331, 332
аспарагиновая кислота 317
аспаркам 28, 144, 317
аспирин 72
астено-невротические состояния
141
атаксия 147, 148, 151, 153
ателектазы 68
атенолол 7, 9
атракуриум 296
атриовентрикулярная диссоци-
ция 170
атровент 206
атропин 14, 24, 28, 38, 39, 48, 58,
73, 75, 118, 201, 205, 208, 219,
253, 256, 267, 269, 278, 320,
366, 372
атропинизация 205
атрофия зрительного нерва 155
АТФ 65, 143, 144, 160, 185
АТФ-азы 170
АТФ-зависимые калиевые кана-
лы 170
аутоиммунная гемолитическая
анемия 148
аутопсия 69
АцДГ 64
ацебутолол 9
ацесоль 73, 83
ацетальдегид 67
ацетальдегиддегидрогеназа 64
ацетат 184
ацетат таллия 153
ацетата свинца раствор 2% 146
ацетилсалициловая кислота 366
ацетилхолин 77, 184

ацетилцистеин 223
ацетон 364, 385
ацетонемия 71
ацетонурия 69
ацидоз 69, 160
Ац-КоА 184
аэробный гликолиз 160
аэробный обмен 160
аэрон 366

Б

багульник болотный 253
базальноклеточная карцинома
154
базофильная зернистость 147
базудин 194
байпресс 33
бактериальный энтерит 187
бактисубтил 144
барбамил 367
барбитал 367
барбитураты 46, 71, 75, 297, 317,
328, 340
барбитураты длительного дейст-
вия 358
барбитураты короткого действия
219
барбитуровая кислота 367
барий 154
безвременник осенний 254
безоар 152, 165
белена черная 255
белковая вода 124
белладонна (красавка) 256
беллапон 144
белластезин 231
белокрыльчик 257
бемитил 219, 234
бензин 225
бензодиазепины 75, 85, 155, 202,
211, 219, 231, 253, 261, 326, 330
бензоилэконин 373
бензолгексахлорид 214
бензол 243
бепридил 33
бессимптомная меркурия 141
бессонница 153
бета-2-адреномиметики 170, 171
бета-адреноблокаторы 37, 46, 56,
85, 168, 188, 209, 232
бета-адреномиметики 28, 31, 38,
71, 133, 168
бетакорден 7
бифидум- и лактобактерии 144
бификол 144
бледность кожных покровов 147
блокаторы кальциевых каналов
56, 208, 279
блокаторы 7
болевого синдром 160
болезнь Минамата 139, 141
болиголов крапчатый 257
болиголов пятнистый 373
бопиндолол 7
боратный буфер 356
борная кислота 108, 128, 369
борщевик 258, 271
брезвоблок 7
бренди 63
британский антилюизит 189
бромгексин 369

бромид тиамин 136
бромиды 358, 369
бромизовал 239
бромкамфора 239
бромофос 194
бронхорея 68
бруламицин 319
бруфен 369
«буди́льник» 366
бузина черная 259
букарбан 378
бура 128
бутадиион 327, 370
бутамид 378
бутифос 194

В

вазелиновое масло 124, 125, 219, 226, 231, 234, 245, 306
вазодилатация 71
вазопрессин 77, 82
вазопрессоры 152, 155
вазотек 179
вальпроовая кислота 154, 327, 370
ванкомицин 320
варфарин 371
васкор 33
ваулен 205
вегето-астенический синдром 142
веласулин Н 173
велкизол 214
верапамил 12, 31, 32, 33, 75, 208, 307, 327
верелан 33
вермокс 330
верошпирон 179
ветренница 270
вех ядовитый (цикута) 260
взвесь тромбоцитов 255
видекол 305
викалин 231
викасол 135, 165
внибластин 154
винилхлорид 232
вино 63
виперотоксин 282
вискен 7, 370, 373, 377
виски 63
висмут 154
витамин А 154
витамины Е 74, 127, 140, 144, 149, 159, 166, 231, 307, 309, 311, 327
витамины К 144, 189
витамины Р 286, 289
витамины группы «В» 143, 211, 276
водка 63
водорастворимые соли 153
волнушка 279
волны U 170
волоконница 278
волчье лыко 261
вольтаж-зависимые каналы 170
вороний глаз 262
воск 227
вофатокс 194
время кровотечения 162

Г

гадюка 282
газовая хроматография 345
газовая (газо-жидкостная) хроматография 70
галазолин 370
галантамин 256
галогеноводороды 174
галоперидол 73, 75, 370
гамма-аминомасляная кислота 67

гаммексан 214
ГАМК 67, 77
ГАМК-А рецепторы 77
ГАМК-миметики 85
гараминци 319
гардона 194
гастрин 77
гастротомия 164
гастроэнтерит 151
гастроэнтероколит 153, 154
гаунабенз 44
гашеная (едкая) известь 123
гашинш 360, 370
гексахлоран 214, 215, 217
гексахлорбензол 214
гексахлорпропилен 214, 216, 217
гексенал 219
гексокиназа 146
гематурии 139
геминные ферменты 158
гемитон 44
гемоглобин 158
гемодез 73, 83, 143, 328
гемодиализ 17, 152, 156, 163, 165, 211, 231, 328
гемодиализ 154, 187
гемолитический ид 188
геморрагии 72
геморрагический некроз 158
геморрагический синдром 255
гемосорбция 17, 152, 156, 165, 189, 211, 231, 328
гемсинтетаз 146
гентамицин 319
гепарин 122, 133, 154, 179, 286
гепастерил 232, 328
гепатопротекторы 232
гептахлор 214, 216, 217
геронин 36, 38, 46, 72, 74, 371
герпес зoster 154
гидралазин 188
гидрокарбонат натрия 17, 27, 103, 119, 122, 136, 208, 237
гидрокартизон 120, 122, 253, 262
гидроксид магния 164
гидроксид железа 164
гидроокись натрия 340
гидроперит 132
гидрохинон 126
гидроцефалия 139
гингивит 139
ГИНК 323
гиосциамин 255, 256, 263, 268, 366
гиперальгезия 186
гипербарическая оксигенация 237, 276
гипербаротерапия 133
гипергидроз 72
гипергликемия 160, 162
гиперкалиемия 169
гиперкоагуляция крови 69
гиперполяризация мембран 69, 170
гиперсаливация 68
гипертензин 234
гипертермия 151
гипертиреоз 154
гиперферментемия 162
гиперхлоремический алкалоз 168
гиповолемический шок 160
гиповолемия 160
гипогликемическая кома 77
гипогликемия 69, 75, 184
гипокалиемия 69, 154, 155
гипокальциемия 69, 154
гипонатриемия 151
гипопитуитаризм 154
гипорефлексия 160
гипотензия 71, 151, 160

гипотермия 70, 71
гипотиазид 54, 144, 371
гипотиреоз 151, 154
гипотиреоидная кома 72
гипотоническая дегидратация 154
гипотонические растворы натрия хлорида 152
гипотония 186
гипохлоремический алкалоз 154
гипохлоремия 139
гипоциркуляция 160
гистамин 77, 164
гистаминоблокаторы 287
гистаминоблокирующие средства 211
глибенкламид 378
гликоальдегид 95
гликоген 69, 184
гликозиды сердечные 16, 19, 37, 268
глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа 185
глицерин 68
глицин 151
глицинергические нейроны 151
глубокая кома 71
глутаминовая кислота 317
глутатионредуктаза 160
глюкагон 14, 38, 40, 77, 170
глюкоза 17, 27, 73, 102, 121, 124, 143, 210, 212, 237, 245, 261, 286, 307
глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 184
глюкоза с инсулином 211
глюкокортиконы 39, 74, 118, 120, 135, 140, 144, 165, 168, 170, 174, 189, 276, 286, 289, 307, 312
глюконат кальция 39, 124, 270
глюконогенез 184
глутаматные рецепторы 77
глутаминовая кислота 67, 144
глутатионредуктазы 184
глутатионсинтетаз 184
говорушки 277
ГОМК 317
гордокс 210
горечи 307
горький миндаль 259
граммоксон 220
гранизетрон 73
гранозин 143
гремучие змеи 282
грибы 243
гризеофульвин 72, 109
гуанфацин 44
гутинин 317
ГХЦГ 214
гюрзи 282

Д

д-пенициллин 143, 148, 155
дантролен 296
дафини 261
двухлористая ртуть 138
ДД 214, 217
ДДВФ 194
ДДД 214, 217
ДДТ 214, 217
дегидратация 69, 151, 154
десоксикортикостерон 145
декаметоний 209
декарис 330
дексазон 227
дексаметазон 78, 223, 309
делягил 331
дельта-аминолевулиновая кислота 147

демалгон 365
депонирование свинца 146
депот-инсулин 173
депрессия сегмента S-T 151
десквамация эпителия 139
десферал 163
десфероксамин 163
дефероксамин 163, 223
дефицит железа 147
дефицит питания 154
дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы 148
дефицит холинэргической реакции 185
дефлегмация 341
джин 63
диабетическая нейропатия 188
диабетический кетонцидоз 169
динезепам 148, 207, 261, 296, 326, 327
диазинон 194, 195
диакارب 144, 210
диамиды 360
диарея 151, 153
диасетилморфин 371
дибазол 54, 118, 144, 211
дибунол 166, 219
дигитоксин 19
дигоксин 12, 19, 168, 174, 320, 371
диэтионин 83, 169
дизопирамид 37
дизосмия 83, 169
дизэмбриогенез 142
дизоприпидилфторфосфат 194
дикаин 124
дилакор 33
дилантин 328
дилор 214, 216
дилтиазем 33, 208
димедрол 75, 108, 118, 286, 287, 292, 371
диметиларсенид 183
динацирк 33
динезин 144
диоксинин 215
дипироксим (ТМБ) 207
диплопин 151
дипразин 108
диптерекс 194
дисгидрич 76, 83, 169
дискарит 41
дисоль 73, 276
дисульфид 106, 174, 327
диталин 209, 296
дитибнит натрия 222
диумаксил 86
диуретики 37, 174
дифенин 28, 86, 102, 144, 148, 317, 327, 328
дихлордвинилфосфат 194
дихлордифенилдихлорэтан 216
дихлорид ртути 138
дихлорэтан 228
дихлорэтилен 232
дихлофос 194, 201, 210, 371
диэтиксим 207
дизтиламид ансергиновой кислоты 374
дизтиловый эфир 340
ДМДТ 214
добутамин 15, 31, 39, 332
добутрекс 14, 227
дождевик ложный 279
доксорубин 154
домперидон 122
донаторы сульфгидрильных групп 166
допамин 13, 209, 211, 227

допинг 14, 15, 31, 38, 57, 58, 74, 103, 155, 182
дофамин 15, 39, 78, 127, 328, 332
дофаминореактивные системы 67
древесный спирт 92
дроперидол 74, 75, 119, 121, 133
ДРС 67
дульхамарин 268
дурман бесшипный 263
дурман обыкновенный 263
духи 63
ДФО 163, 165, 214
ДФФ 194

Е

едкий натр 123
едкое кали 123

Ж

железа глюконат 157
железа лактат 157
железа сульфат 157
железодефицитная анемия 154, 162
железо 100, 327
желудочковая тахикардия 170
желудочковые экстрасистолы 185

З

закисное железо 160
заменимое переливание крови 165, 237
запах «чеснока» 187
затрудненное дыхание 153
зиксорин 144
зимельдин 88
зопокмарин 371
зопиклон 372
зофран 27, 49, 73

И

изо-пропанол 388
иботеновая кислота 277, 278
ибупрофен 179
ИБЛ 155, 189, 209, 219
изадрин 14, 28, 39, 332
изобутилинитрит 240
изониазид 100, 168, 188, 323
изопрекалин 14
изопропанол 92, 340
изопропиловый спирт 364
изоптин 33, 372, 376
изотонические кристаллоидные растворы 210
изотонические растворы глюкозы 127
изотретиноин 308
имован 372
инверсия зубца Т 151
ингибиторы протеолиза 210
ингитрил 210
индерал 7
индометацин 32, 154, 168, 169, 179, 372
инозитол 151
инсектицид 153
инсулин 27, 73, 124, 168, 170, 172, 173, 210, 237, 307
инсулин ультралонг суспензия 174
инсулин-лонг суспензия 173
инсулин-семилонг суспензия 173
инсулонг (СПП) 173
исултрап 173
интервал PR 170
интервал Q-T 185, 188
интоксикационный психоз 69, 151
инфузионная терапия 103, 155

иницирующее излучение 154
ионные каналы 67
инол 166, 232, 234
ипрониазид 323
ипротропиум бромид 206
исрадин 33
ИЦС К 174
ишемия почек 160
йод 364, 372
йодиды 372
йодоформ 125

К

кавинтон 133, 231
кадмий 38, 147, 174
калан 33
калийсберегающие диуретики 168
калийурез 169
калий бихромат 372
калий бромид 239
калия перманганат 134, 219
калий хлорид 28, 155, 209, 210
кальций 180
кальцитонин 307
кальцитрин 307
кальция глюконат 73, 118, 119, 121, 320
кальция тиосульфат 74
кальция хлорид 28, 31, 73, 74, 103, 121, 286, 289
камфора 372
капмаксин 319
капли-пектин 32
каптоприл 168, 179
карбамазепин 145, 327
карбенициллин 168, 174
карбозоль 195
карбоксигемоглобин 389
карбонен 103, 152, 223
карболовая кислота 126
карбонат кальция 270
карбонильные соединения 360
карбофос 194, 201, 204, 205, 209, 210, 372
карден 33
кардизем 33
кардил 33
кардиогенный шок 160
кардиостимуляция 209
каринтин 307, 318
катапрес 44
катерген 166, 219
катехоламины 77, 170
каустическая сода 123
кверцетин 166
керосин 225
кетансерин 133
кетонацидоз 69
кетонные тела 70
кетоны 360
кетопрофен 133
кильфен 214
кислица 270
кислород 209, 212, 224, 245, 278
кислота азотная 364
кислота борная 56
кислота никотиновая 56
кислота пикриновая 364
кислота серная 364
кислота соляная 364
кислота щавелевая 364
кислоты 222
китрил 73
кларитин 292
клещевина 263
клоидин 44, 88
клофелин 12, 36, 38, 44, 56, 372
коагулограмма 162
кобра 282
кодеин 364, 373
кокаин 39, 74, 108, 174, 243, 373
кокарбоксилаза 74, 83, 86, 127, 143, 144, 211, 232, 237, 286, 317
колистин 320
коллапс 151, 185
колхамин 254
колхицин 12, 154, 254
кома 147, 148, 151, 153, 160, 162
комбипрес 44
комплексоны 143
конваллотоксин 265
конвулекс 370
конгидрин 258
конинин 258, 373
консолонин 267
контрикал 210
коньяк 63
координакс 122
коприл 279
копропорфирина 147
копропорфирурия 147
корвалол 144
коргликон 19
корданум 7, 370, 373, 377
кордарон 12, 188
кордафен 33
кордамин 52, 58, 73, 237
корень солодки 168
коретар 7
коринфар 33
коркард 7
коррозивное действие 160
кортизол 149, 151
кортикостероиды 58, 211, 227, 261, 292, 306
косточки горького миндаля 265
косточки абрикосов 259
кофе 73
кофеин 52, 58, 73, 144, 237, 243, 340, 374
крайноцеребральная гипотермия
краска Кастеллини 126
красный мухомор 277
креатинин 70, 148, 149
крезол 126, 243
кристинин 54
кромкалин 170
кратотоксин 282
крушина 270
крысид 374
«крэк» 373
ксантотоксин 258
куколь посевной 264
кумарины 258
кумулятивные отравления 152
курантил 374
лабетолол 7, 297
лаваж желудка 164
лаваж кишечника 152
лавровишня 264
лазикс 27, 118, 121, 131, 144, 174, 210, 374
лактасол 83, 103
лактат кальция 270
ландыш майский 265
леводопа 168
левомицетин 109, 188, 314
легален 219
легалон 166, 232
ледум-камфора 253
лейкопенин 143, 148
лейкоцитоз 162
лепонекс 374
летучие яды 385
Лив-52 144

лигносорб 223
лидокаин 16, 28, 57, 118, 119, 124, 188, 209, 219, 232, 374
лизинноприл 179
ликер 63
лимонная кислота 124
линдин 214, 215
линетол 144
липовая кислота 184, 317, 318
липокаин 219, 232, 328
липостабил 328
липоцеребрин 144
литий 37, 150, 154
лития карбонат 150
лития оксидбутират 150
ломир 33
лопрессол 7
лоразепам 261
лорекс 220
лосыны 63
лофексидил 44
Л.С.Д. 374
лютик едкий 265

М

М-81 194
магний 27, 74, 205
магния аскорбинат 28
магния сульфат 27, 28, 144, 207, 208, 219, 227, 231, 307
майский ландыш 144
маковая соломка 360
малатион 194, 195, 212
малооксин 201
манинитол 78, 121, 130, 210, 219, 231, 237, 309, 320
марганец 38
масло шиповника 122
«медиаторные» синдромы 71
меди сульфат 243
медклизид 19
мезитон 16, 121, 127, 165, 189, 219, 276
мексидол 188
мексидол 209, 232, 234
мелена 160
мелипрамин 375
мелиттин 288
мембраностабилизирующие средства 317
ментол 375
мепробамат 340
мепротин 75
меркаптаны 360
меркаптофос 194, 201
меркуриурин 141
метаболический ацидоз 72, 158, 165
«металлоболотропные» функции 151
метидоксил 86
метадон 375
металлический вкус во рту 187
металлическая ртуть 141
метамфетамин 366
метанол 92
метарекс 328
метафос 194, 201, 204
метацин 144, 206
метизергид 154
метилицетофос 194
метил-доли 185
метилдофа 154
метилениовая синь 364
метиленовый синий 136, 245, 265
метиловое мышьки 189
метилмеркаптофос 194
метилнорадреналин 185
метилпаратин 194

метилпреднизолон 18, 124, 287
метилртуть 138
метилэтилтиофос 194
метрони 189, 219, 232
метиленгликоль 168
метоклопримид 27, 32, 49, 73, 122
метоксиклор 214
метопролол 7, 9, 134
метотрексат 154, 320
метронидазол 72, 109, 375
мефенамовая кислота 378
мидокалм 144
мидриаз 71
микопатоген 278
микродиффузия 341
микросомальная этанол-окисляющая система 65
микрорециркуляция 139
минутка 214
миоглобин 70, 158
миоглобинурия 187
миокардиостол 151
миорелаксанты 17, 119, 209, 261
миорелаксационный синдром 69, 76
миофибрилляция 71
миокард 124, 130
молочай лозный 266
молочная кислота 68, 184
мономицин 319
монокристалл 179
моносинтетический 173
монокристалл 174
монокристаллический 214, 217
морфин 124, 155, 189, 364, 373, 375
мотилиум 122
мочевина 121
мочегонные средства 328
мощные средства 123
МРТР 74
мускарин 277, 278
мускариноподобные эффекты 252
мускулин 277, 278
мухомор пятнистый 278
мышьяк 376
мышьяковистый ангидрид 183
мышьяковистый водород 188
мышьяк содержащие соединения 185

Н

н-нормальный-пропанол 388
НАДН⁺ 64
НАДН/НАД 64
НАДФН 64
надрол 7
налорфин 48, 49, 73, 102, 373, 375
налорфин 373, 375
наркотики 73
наркотики 73
нарушение координации движений 148
нарушение процесса свертывания крови 158
нарушение ритма сердца 151
нарушения гемодинамики 187
нарушения зрения 147
нарушения порфиринового обмена 147
нарушения цветоощущения 155
нарушения чувствительности 186
нарцисс 270
нативный стафилококковый анатоксин 122
натрия бромид 128
натрия бикарбонат 174, 180
натрия бромид 239
натрия гидрокарбонат 118, 121, 130, 143, 163, 164, 189, 205, 210, 219, 227, 245, 261, 276, 332

натрия нитрат 240
натрия нитрит 242, 259
натрия нитропруссид 152
натрия оксибутират 31, 85
натрия сульфат 205
натрия тетраборат 128
натрия тиосульфат 144, 265
натрия хлорид 124, 239
натрия цитрат 27
нафталин 240, 243
нафтизин 376
нашатырный спирт 73, 123, 205, 237
неантихолинэстеразное действие анти-ХЭ средств 201
небулин 319
нейролептанальгезия 119
нейроплетики 121
нейротензин 77
нейротоксин 284
некардиогенный отек легких 153
неоглюкогенез 69
неомидин 32, 319
непроходимость кишечника 153
неробид 144
несахарный диабет 151
нетилин 319
нефротоксичность 148
нефть 225
нивалгин 256
низкомолекулярные плазмозаместители 209, 210
никардин 33
никотин 170
никотин 376
никотинамид 74, 210, 328
никотинамиддинуклеотидфосфат 65
никотиновая кислота 147, 219
нимидин 33, 86
нимидин 33
Н-нисулин 173
нистагин 72, 154
нитраты 37, 240, 243
нитрендипин 33
нитриты 376
нитробензол 240
нитроглицерин 376
нитроглицерин 194
нитрофураны 109, 154, 360
нифантин 33
нифедипин 33, 56, 57, 208, 307, 372, 376
нифедипин 33
НМДА 67
НМДА рецепторы 77
но-шпа 377
новокан 121, 124, 135, 136, 208, 219, 377
новоканин 9, 188, 201, 234
новокановая блокада 286
ноготки 270
ногти 187
ноотропил 144, 209
норадреналин 15, 39, 58, 108, 133, 121, 127, 135, 152, 165, 189, 209, 211, 219, 276, 328, 332
корвалс 33
НПВС 72, 108
НПХ Илетин 1, 2 173

О

обезвоживание 147, 185
обидан 7, 370, 373, 377
обнуляция 73
обращение 319
обшечелюстные токсические действия 153
одеколоны 63

одновалентные катионы 150
окись магния 119
окислительное фосфорилирование 160
окисное железо 160
окись углерода 235
окопник 267
оксалаты 70
оксалоацетат 184
оксибутират натрия 75, 135, 209, 219, 231, 328
оксигенооборота 209
оксигенотерапия 119, 219, 227, 237
оксид азота 223
оксидант 305
окспренолол 7
октаметил 194
олеандр 268
олеандрин 268
олефин 219
олигурия 139, 144
омег-5-пятикислоты 257, 258
омепразол 120
омепразол 118, 124
ондансетрон 27, 73, 108
опиаты 12, 77
опральные контрацептивы 154
опра 377
органические кислоты 160
ореллин 277
орбитат калия 318
орципреналин 28
осарсел 183
осмоларный промежуток 70, 101
осмоларность плазмы 70
осмотические мочегонные 239
осмотическая резистентность эритроцитов 187
остаточный азот 148
острая кровопотеря 154
острый интоксикационный психоз 154
отек мозга 185
отек легких 162
оптальмоплегия 154
ОЦК 165
ощущение жжения в конечностях 153

П

п-хлорбензилхлорид 214, 216, 217
панангин 28, 73, 144, 172, 317
пангамовая кислота 219, 257
панзинорм 144
панкуроний 320
панкурония бромид 296
пантрипин 210
папаверин 118, 144
паракват 220
параальдегид 126
пары ртути 139
паратормон 122, 170
паратин 207
парафин 227
парафинное масло 219, 234
парацетамол 184, 290, 317, 377
паристифин 262
ПАСК 243
паслен сладко-горький 268
ПДК 143
педикюлез 72
пенициллин 136, 168, 174, 179, 209
пенициллин G 276
пенициллины 73, 168, 227
пентамин 75
пентахлорпропан 214, 217
пентоксил 122
пентоксифиллин 227
пентохлорпропан 217

пепсин 307
пергидроль 132
перекись водорода 132, 147
перитол 377
перитонеальный диализ 211, 231
перманганат калия 260, 262, 364
пероксидация липидов 160
персики 259, 265
пертан 214, 216, 217
песчаная эфа 262
петлевые диуретики 168
печеночный запах 71
пиво 63
пигментация волос 154
пикамилон 74, 86, 144
пикриновая кислота 362, 364
пикротоксин 260
пинидин 40
пинидол 7
пинидин 170
пиразин-идипикат 330
пиразин-гексагидрат-гельмин 331
пиразин 286, 378
пиразин 144, 209, 219, 231, 238, 317, 378
пирензепин 206
пиридоксальфосфат 209, 219, 317
пиридоксин 86, 102, 105, 108, 140, 149, 188, 277, 307, 326, 328
пирогаллол 126
пироксикам 179
пируват 184
плазмозаместители 39, 127, 165, 189, 328
пластификаторы 119
плеглокс-А 270
полиглобин 14, 58, 121
полимиксин В 320
полиненасыщенные жирные кислоты 160
полиорганная недостаточность 181
полистерол 180
полифепам 132, 164, 205, 221
полихлорированные бифенилы 215
полихлорированные дибензофураны 215
полихлорированные углеводороды 215
полихлоркамфен 214, 217
полихлорпирен 214, 217
полиэтиленгликоль 165
полинозы 270
понстил 378
порошкообразный мед 119
поташ 123
потенциалзависимые кальциевые каналы 147
почечная недостаточность 160
почечный ретенционный ацидоз 72
прангидол 7, 9
преднизолон 39, 48, 52, 58, 74, 118, 120, 133, 145, 267, 269, 286, 287, 292, 307, 309
препараты барвинки 188
препараты валерианы 144
препараты железа 119, 168, 317
препараты золота 154
препараты калия 168
препараты кальция 135
препараты спорыньи 244
приготовление реактивов 356
проба Бельштейна 362
провокационный тест 149
пролигозан 122
прозерин 31, 73, 267

производные 1,4 бензодиазепина 369
 производные дибензазепина 360
 производные имидазола 360
 производные индола 360
 производные кумарина 317
 производные нитрофурана 364
 производные пиразола 360, 364
 производные пиридина 360
 производные пиррола 360
 производные пурина 360
 производные рифакина 364
 производные сульфаниламочевина 109
 производные фенотиазина 360, 364
 производные ферроцерона 364
 прокардия 33
 промедол 118, 154, 127, 135, 189
 промеран 138
 прооксидантное действие 199
 пропантелин 32
 пропафенон 32
 пропафол 296
 пропенилхлорид 214, 217, 228
 прополис 122
 пропранолол 7, 75, 154, 179, 290
 простагландин 77, 169
 протамин цинк Илетин 1, 2 174
 протафан 174
 противобластные средства 32
 противогистаминные средства 286, 289
 противодиабетических средства 109, 378
 противозменные сыворотки 285
 противолейкемические средства 317
 противоопухолевые средства 168
 противостолбнячная сыворотка 286
 противотуберкулезные препараты 72
 протвератрин 269
 протопорфирин IX 146
 протромбиновый индекс 275
 профенфос 194
 псилоцибин 280, 378
 псилоцин 280
 ПХК 214
 пшеничный крахмал 125
 «пыль» 371
 пятновыводители 228

Р

рабдомиолиз 151, 187
 рамиприл 179
 ранитидин 108, 120
 ранункулин 266
 раствор калия арсенита 183
 раствор Люголя 125
 раствор Рингера 83, 122
 раствор Рингера-Локка 276
 растворы калия 74
 растительное масло 124
 раувасин 54
 раувалекс 54
 раунатин 54
 раупазил 54
 рауседил 54
 РДС 153, 165
 реактан 308
 реактив FPN 353, 356
 реактив Грисса 357
 реактив Драгендорфа 356
 реактив Марки 353, 356, 362
 реактив Триндера 357, 366
 реактив Форреста 356
 реактив на ацетон 362

реактиваторы ХЭ 206
 реакция биотрансформации 183
 регидрон 84, 276
 реглан 48, 49, 53, 73, 108
 резерпин 12, 54, 378
 резиновый спирт 92
 резорин 126
 резохин 331
 реланиум 31, 75, 102, 155, 206, 207, 256, 261
 реномакс 179
 рентгеноконтрастные таблетки 162
 реологические свойства крови 69
 реополиглокин 51, 53, 121, 130, 133, 143, 267, 286
 реполиризирующая смесь 73, 103
 ресинтез АТФ 184
 ресинтез гликогена 184
 ретаболил 144, 318
 ретинол 308
 рефрактерный период 170
 рибоксин 74, 83, 127, 144, 211, 232, 237
 рибофлавин 74, 147, 149, 237, 307
 рибофлавина моноклеветид 131, 210, 317
 ригидность мышц затылка 74
 ригидность шейных мышц 147
 ритмол 32
 рифампицин 317, 327
 ринцин 263
 ринцилин 263
 родонид 153
 ром 63
 ртутная энцефалопатия 141
 ртуть 378
 рутин 140, 144, 165, 166
 рыбий жир 308
 рядовка 277

С

сайфос 194
 салбутамол 17
 салициация 153
 салицилаты 100, 154, 176, 179, 327
 салициловая кислота 340
 салуретики 156
 самбунигрин 259
 сапогликозиды 257
 сапонины 264
 сатанинский гриб 279
 свежемороженая плазма 255
 свинец 188, 243
 свинцовая энцефалопатия 148
 свинцовые краски 146
 сегмент ST 170
 седуксен 144, 206, 207, 253, 328
 секвестрация Ca^{++} в нейронах 67
 селитрон 194
 семиленте (МС) 173
 семиленте Илетин 1 173
 сенсо-моторная нейропатия 189
 септический шок 185
 сердечные гликозиды 72, 74, 75, 127, 178, 209, 231, 265, 307
 серион 133, 231, 380
 серная кислота 115, 340
 сернокислая магнезия 237
 сероводород 109
 серотонин 77
 серотонинореактивные системы 67
 сероуглерод 109
 серпазил 54
 скибазон 206, 207, 208
 сизомиксин 319
 силибинин 232, 276
 силибор 166, 219, 232
 синдром Феера 141

синдром гастроэнтерита 279
 синдром оглушения 160
 синдром Мендельсона 68
 синдром Бартера 169
 синильная кислота 245, 259, 264
 сироп рвотного корня 73
 скатома 154
 скипидар 225, 226, 243, 364
 склеродермия 154
 СКН 211
 скополамины 255, 256, 263, 268, 366
 скополия карнолийская 268
 СКТ-6а 211
 скрытый диабет 77
 слабительные средства 39, 58, 152, 174
 слабость 153
 сливы 265
 «слык» 371
 смекта 119
 сморчки 277
 «снег» 373
 снижение толерантности к глюкозе 160
 снижение памяти 155
 снижение температуры тела 185
 соланин 268
 солевое слабительное 39, 108, 219, 234, 245, 332
 соли бария 168, 171, 172
 соли кобальта 364
 соли меди 364
 соли никеля 364
 соли ртути 138
 солкосерил 119
 соляная кислота 115, 307
 соматоневрозы 142
 сорбент 103
 сорбитол 131, 155, 180
 сорбция 341
 соталол 7
 спектрофотометрия 347
 спираприл 179
 спиронолактон 320
 спирт этиловый 63
 спирты многоатомные 71, 327
 стероиды 360
 столбнячный гипериммунный глобулин 297
 стрептомицин 319
 стриктуры кишечника 162
 стрихнин 260
 стробан 214
 строфантин 19, 165, 268
 строчки 277
 стугерон 33
 судороги 147, 148, 162
 судорожный синдром 151, 153, 277
 суинсулин 173
 сукцинилхолин 296, 320
 сулема 136
 сульфаниламиды 176, 243, 380
 сульфат железа 158
 сульфат магния 105, 155, 177, 297
 сульфат натрия 340
 сульфат цинка 121
 сульфгидрильные группы кофакторов 184
 сумазин 220
 супероксиддисмутаза 160
 супероксидный ион 229
 супрастин 286, 292, 380
 суспензия инсулина протамина 173
 суспензия цинк-инсулина 173
 суспензия цинк-инсулина аморфного 173
 сыроежки 279

Т

тавегил 292, 380
 талнилол 7, 9, 242
 таллий (Tl) 153, 154, 174, 188, 380
 тания 27, 237
 тахикардия 153, 165, 185
 твердофазная экстракция 341
 тенормин 7
 теofilлин 381
 тератогенное действие 78
 тербуталин 17
 терфенилы 215
 тест на скрытую кровь 70
 тетицин кальций (CaNa₂ ЭДТА) 135, 148, 165
 тетрагидроэтилен 109
 тетрациклин 32
 тетраэтилдисульфид 106
 тетраэтилсвинец 109, 225
 тетурам 72, 78, 106, 188
 «тетурам-этанололи» реакция 107
 тиазиды 168
 тиамин 74, 83, 84, 86, 102, 105, 147, 219, 307, 328
 тиамин бромид 73
 тигазон 308
 тимол 126
 тимолол 7
 тинодан 214, 216, 217
 тиюловые ферменты 184
 тионин 245
 тиопентал 135, 219
 тиосульфат 125, 127, 259
 тиюрация 154
 тиюфос 201, 211
 тирептоксикоз 72
 ТМФ-3 194
 тобануч 7
 тобрамицин 319
 токоферол 219, 232
 токоферол ацетат 223
 токсафен 214, 216
 токсальбумин 263
 токсическая энцефалопатия 187, 190
 толазолон 49, 51
 толбутамид 317
 толибут 86
 толстокишечный сорбционный диализ 188
 толундиновый синий 245
 толунд 174
 тонкослойная хроматография 343
 тразикор 7, 370, 377, 381
 трамал 118
 тридат 7
 транспорт электронов 160
 трансферрин 77, 163
 тремблеса 49
 трентала 227
 триаэолам 327
 триамтерен 177, 179
 трилен 232
 трилон Б 27
 триметафос-3 194
 тринитротолуол 240
 триоксазин 144, 340
 трирезид 54
 трисамин 143, 189, 219, 276
 триседил 381
 «Трисоль» 276
 трихлорметафос-3 194
 трихлорэтилен 108, 109, 214, 232
 трициклические антидепрессанты 74
 тровентол 206, 219
 тромбозастиграфия 162

тропаин 144
тротил 240
трофотропные медиаторные системы 151
тубазид 323, 381
тубокурарин 209, 320
тусупрекс 381
ТХМ-3 204
ТХЭ 232, 341
ТЭС 225, 226, 227

У

угарный газ 235
уголь активированный 26
уксусная кислота 115, 124, 135
уксусная эссенция 115
ульурактен Илетин 1 174
ультратард МС, НМ 174
унифол 27, 74, 108, 140, 143, 148, 156, 166, 188, 223, 232
уровень протромбина 162
уропорфирин 187

Ф

фаб-фрагменты 26
факторы свертывания крови 160
фаликард 33
фаллонидный синдром 272
фаллотоксины 273
фаматидин 120
«фармакологическая проба» с ДФО 164
фаулеров раствор мышьяка 183
фелодипин 33
феннаболон 144
феннацетин 243, 364
фенибут 86
фенигидин 33
фенитоин 326, 328
фенкирол 382
фенобарбитал 86, 144, 148, 290, 307, 367
феноболон 318
фенолы 126, 243, 360, 364
феомон «летального синтеза» 195
фенотиазины 56, 382
фентанил 74, 119, 121, 124, 127, 133
фентоламин 51, 109
фенициклидин 243
ферриоксамин 163
ферритин 158
ферроцерон 382
ферроцианид железа 155
фестал 307
фето-плацентарный барьер 150, 183
фибрилляции желудочков 170, 185
фибриноген 122
фиброз 69
финлепсин 12, 382
финоптин 33
флендил 33
флувоксамин 88
флуниризин 208
флуоресценция 147
флушиприлен 12

фозилон 113
фозиноприл 179
фолиевая кислота 96, 144, 149, 317
форидон 208
формальдегид 95
форматин 194
форсированный диурез
ФОС 12, 38, 71, 174, 199, 196
фосфаден 219
фосфакол 194
фосфалюгель 231
фосфамид 194
фосфатидилинозитолы 151
фосфоген 222
фосфодрин 212
фосфорорганические инсектициды (ФОИ) 194
фосфорорганические соединения (ФОС) 194
фосфотион 195
фотофобия 139
фруктоза 131
фталатфос 194
фтивазид 323
фурацилин 140
фуросемид 78, 210, 223, 237, 306, 307, 320

Х

хелатирующие средства 148
хелатообразователи 188, 190
химико-токсикологический анализ 162
хингамин 331
хинидин 9, 12, 32, 36, 37, 38, 174, 188, 243, 382
хинин 32, 243, 382
хлорамфеникол 314
хлорасептик 126
хлорид ртути 138
хлорид кальция 122
хлорированные углеводороды 228
хлористый кальций 270
хлористый палладий 311
хлормеродрин 138
хлорное железо 143
хлор 168
хлорорганические соединения (ХОС) 214
хлороформ 214, 229, 340
хлорофос 194, 201, 204, 209, 211, 371
хлорохин 12, 171, 172, 331
хлорпропамид 72, 317, 378
хлорпропиксен 383
хлортек 214
холестерин 27
холестирамины 27, 32
холинергический синдром 71, 252
холинотоксикаторы 209
холинолитики 120
холинотиметики 174
холинореактивные системы 67
хоморал 173
хонофан 174
хроматография 343
хромосомы 265
хронический алкоголизм 188

Ц

целанид 19, 383
целлоксанты 92
центральные миорелаксанты 144
центральный миелитоз Вароли
евого моста 79, 84
церебролизин 336
церутил 49, 73, 103, 122, 372
цефалексин 174
цефалоспорины 72, 73, 109, 227, 388
цианамид 78
цианиды 12, 71, 178, 383
цианоз 162, 185
цианобактерии 136, 140, 149, 211, 219, 328
цианид 194
цикламид 378
циклодол 383
циклофосфамид 223
цикутотоксин 260
циметидин 108, 154, 287
циннаризин 33, 231
цисплатина 188, 320
цистенин 183
цитомак 317
цитохром С 219, 232
цитохром Р-450 64
цитраслюкосолан 276

Ч

чемерица лобели 269
чемерицная вода 252, 269
четырёххлористый углерод 214, 228
чистотел 270

Щ

шавелевая кислота 115, 117, 269
шавелевокислый калий 269
шавелевоуксусная кислота 184
шавель кислый 269
щелочи 222
шитомордин 282

Э

экстракт алоэ 144
экстрапирамидные явления 151
электрокардиостимуляция 15
эленум 144
эмксипин 210
эналаприл 179
эндотоксин 69
энтеро-гепатический цикл 153
энтеро-оральный цикл 153
энтеро-энтеральный цикл 153

энтеросорбенты 78, 271
энтеросорбция 139, 141
эпидуральная анестезия 139, 141
эритроциты 383
эритроцитферол 365
эритроцитин 56
эритроцитин 32
эсмолол 7
эспераль 78, 106
эссенциале 144, 166, 210, 219, 223, 242, 317
эссенциале форте 74, 86
этакриновая кислота 320
этакбутол 327
этаминил 54, 367
этизол 37, 38, 46, 63, 104, 184, 317, 327, 386
этанолемия 69
этилэтилен 209, 232, 234
этиленгликоль 92, 327
этилированные бензины 225, 226
этимизол 145
этионамид 154
этиозин 209, 232, 234
этретинал 308
эуфиллин 17, 49, 118, 133, 171, 232, 293, 383
эуфорбин 260
эфедрин 16, 122, 136, 384
эфедрин 384
эфирные масла 258
эфиры азотистой кислоты 366
эффект Меланбу 70
эфа песчаная 282

Я

яд кобры 284
ятрогенные осложнения 149

А

Ал-рецепторы 215
аqua plumbi 146
AsH₃ 183
AsO₃, AsO₅ 183

С

CaCl₂ЭДТА 265
C1WA-A 82
CO 72

Д

D-пенициллин 140, 188, 189

Е

Еаб фрагменты вителла 26

Н

N-ацетилцистеин 189, 231
NMDA глутаматный рецептор 151

Р

pO₂ арт 155

1. ОТРАВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ, ДЕЙСТВУЮЩИМИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

1.1. Отравления β-адреноблокаторами

Анаприлин (индерал, обзидан, пропранолол), окспренолол (коретар, тразикор), альпренолол, пиндолол (вискен), бопиндолол, надолол (коркард), тимолол (блокордон), атенолол (тенормин), метопролол (лопресол), талинолол (корданум), практолол, соталол (бетакорден), эсмолол (бревиблок), лабетолол (трандат), тобанум

Общие положения

Бета-адреноблокаторы (ББ) являются широко распространенными препаратами. Их назначают для лечения гипертонической болезни и других артериально-гипертензивных состояний (синдром Кона, Иценко—Кушинга), для диагностики феохромоцитомы, для профилактики и лечения арит-

мий, ишемической болезни сердца и постинфарктного кардиосклероза. Широкое применение ББ нашли в комплексной терапии тиреотоксикоза, паркинсонизма и тремора, абстинентных синдромов, глаукомы; их также назначают в качестве успокаивающих психотропных средств

Эпидемиология отравлений бета-адреноблокаторами

Отравления встречаются редко (около 1% на 500 отравлений). По данным Всемирной Федерации Токсикологических Центров, эпидемиологический ряд выглядит следующим образом: пропранолол (60%) — пиндолол (20%) — ацетобутолол (10%) — соталол (6%). Тяжесть отравления зависит от количества принятого препарата, других лекарств и состояния сердечно-сосудистой системы пострадавшего. При сопутствующей патологии ССС прогноз неблагоприятный, даже при незначительном количестве принятого вещества. Наиболее частыми одновременно принятыми лекарствами являются психотропные средства (Taboulet P. et al., 1993). В различных странах сообщают о разной летальности при отравлении ББ (от 0,5% до 2%), важно то, что большинство смертельных исходов происходит до поступления пострадав-

шего в стационар (Taboulet P. et al., 1993). Таким образом, токсикодинамика отравлений ББ отличается быстрым развитием, и здесь особенно важны меры помощи на догоспитальном этапе.

У детей отравления ББ обычно случайные, они возникают при неправильном хранении лекарства, когда оно оказывается доступным для ребенка. Встречаются и ятрогенные отравления из-за передозировки ББ.

Надо отметить, что чувствительность и взрослых, и детей к ББ очень индивидуальна. Один человек переносит большие дозы препаратов, а у других возникает интоксикация от обычной терапевтической дозы. Так, E. Einzig, R. Lucas (1980) описали 3-месячного ребенка, у которого возникла остановка сердечно-легочной деятельности от обычной поддерживающей дозы пропранолола.

Фармакокинетика

Для кинетики ББ имеет значение способность одних препаратов растворяться в липидах (анаприлин — альпренолол > окспренолол = пиндолол > метопролол) или только в воде (атенолол, соталол). Липидорастворимые ББ очень быстро проникают в различные ткани, в том числе проходят через гемато-энцефалический барьер в мозг. Это особенно относится к анаприлину, поэ-

тому при отравлении им отчетливо выражены центральные эффекты. ББ по-разному связываются с белками плазмы крови (см. табл. 1). Например, анаприлин связан с ними на 90—95%, окспренолол — 80%, альпренолол — 85%, пиндолол — 40%, метопролол — 12%, атенолол меньше 8%, соталол и практолол — очень мало. Чем больше препарат связан с белками плаз-

мы, тем меньше он может быть выведен гемодиализом или гемосорбцией.

Различаются ББ и по скорости элиминации из организма. Так, период полувыведения у анаприлина — 2—4 ч, у пиндолола 3—4 ч, у метопролола 3—5 ч, у атенолола 6—9 ч, у надолола 20—24 ч, талинолола 6—7 ч. Это может определить длительность интоксикации препаратом. Однако отмечают, что при отравлении ББ, когда ослаблена деятельность сердца и уменьшено кровоснабжение печени и почек, элиминация даже пропранолола (анаприлина) может удлиниться до 16 ч (Halloran T., Phillips C., 1981).

Обычно ББ быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, и первые признаки интоксикации могут появиться уже через 20 мин, но чаще через 1—2 ч. Характерно внезапное возникновение коллапса у ребенка, у которого только что отмечали нормальное состояние и поведение.

Большинство авторов, наблюдавших отравление ББ, отмечают, что не существует корреляции между уровнем этих лекарственных средств в плазме крови и тяжестью интоксикации (Prichard B. et al., 1984; Auzepy Ph. et al., 1983; Oltmanns G. et al., 1987). Это связано с быстрым их уходом в ткани, большим объемом распределения и с индивидуальной чувствительностью человеческого

организма к ББ. В связи со сказанным считают, что о тяжести отравления ББ надо судить по состоянию ребенка (и взрослого), а не по уровню вещества в крови. Учитывая удлинение периода полувыведения ББ при отравлении ими, интенсивное лечение должно продолжаться не менее 72 ч, даже при приеме анаприлина, обычно быстро элиминирующегося из организма.

Таким образом, представители группы обладают различной фармакокинетикой, липофильностью и водорастворимостью. Жирорастворимые препараты пропранолол, пиндолол, метопролол, лабетолол, альпренолол имеют большие объемы распределения, проникают в ЦНС, метаболизируются преимущественно в печени. Гидрофильные препараты (атенолол, соталол, надолол) имеют много меньшие объемы распределения, выводятся преимущественно почками в неизмененном виде. Пропранолол образует активный метаболит, способный увеличивать $T_{0.5}$ исходной молекулы препарата до 4 часов. Показатели кинетики крайне важно учитывать для экспресс-диагностики водорастворимых форм и в выборе лечения, особенно среди способов хирургической детоксикации (см. табл. 1).

Анаприлин (пропранолол) проникает через фето-плацентарный барьер и может вызвать брадикардию, гипогликемию и задержку роста и развития плода (O'Connor F., 1981).

Таблица 1

Показатели токсикокинетики некоторых представителей группы бета-адреноблокаторов

Препарат	f	% выведения с мочой	% связи с белками	Клиренс мл/кг/мин ⁻¹	Vd л/кг	$T_{0.5}$, ч	ЕС	CL
атенолол (тенормин)	56	94	< 5	2,0	0,9	6,1	0,1—1 мкг/мл	> 2 мкг/мл
эсмолол (бrevibлок)	2	< 1	55	170	1,9	0,13	„	„
лабетолол (трандат)	18	< 5	50	25	9,4	4,9	„	„
метопролол (лопресол)	38	10	11	15	4,2	3,2	16—25 нг/мл	> 30 нг/мл
надолол (коргалдр)	34	73	20	2,9	1,9	22	„	„
пиндолол (вискен)	75	54	51	8,3	2,3	3,6	4,5 нг/мл	6 нг/мл
пропранолол (обзидан)	26	< 0,5	87	16	4,3	3,9	20 нг/мл	„
соталол (бетакорден)	90— 100	> 75	0	2,6	2,0	12	„	„
талинолол (блоккорден)	50	15	60	7,3	2,1	4,1	15 нг/мл	25 нг/мл

У детей, родившихся от матерей, принимавших анаприлин, содержание последнего в биосредах было выше, по сравнению с материнским уровнем препарата, в 2,5 раза на протяжении почти 4 часов после рождения. У таких

детей регистрировали апноэ, брадикардию, гипотензию (Cottrill et al., 1977)

Ацетобутол, атенол, лабетолол, метопролол, надолол, пропранолол, сotalол и тимолол выводятся с молоком матери (Briggs et al., 1994)

Механизм токсического действия

ББ — группа лекарственных средств, вызывающих блокаду β -адренорецепторов и снижающих их реакцию на эндогенные катехоламины (норадреналин, адреналин, допамин) и на адреномиметики, вводимые извне. Блокирование β -адренорецепторов — их общее свойство. Но между ними есть различия, существенно влияющие и на механизм токсического действия, и на кинетику принятого вещества.

Для механизма токсического действия имеют значение следующие различия ББ. Прежде всего, весьма важны не селективность или кардиоселективность ББ. К кардиоселективным, т.е. преимущественно влияющим на β_1 -адренорецепторы сердца, относятся: атенолол, метопролол, талинолол и применяемые за рубежом ацебутолол и практолол. Эти препараты в терапевтических дозах преимущественно влияют на β_1 -рецепторы сердца и мало влияют на β_2 -рецепторы бронхов, сосудов. (Однако при передозировке и отравлениях и они могут влиять на β_2 -рецепторы, селективность исчезает.)

Некоторые из ББ обладают способностью активизировать β -адренорецепторы, вызывая симпатомиметический эффект (обладают внутренней симпатомиметической активностью), но препятствуют этим рецепторам реагировать и на эндогенные катехоламины, и на извне введенные адреномиметики. В наибольшей степени это свойственно пиндололу (вискену), несколько меньше окспренололу (тразикору), альпренололу, бопиндололу, надололу, практололу, в еще меньшей степени — ацебутололу.

Анаприлин (индерал, пропранолол) характеризуется мембраностабилизирующим действием, он задерживает (подобно хинидину, ново-

каинамиду) проникновение ионов натрия через клеточные мембраны. В терапевтических дозах это мало сказывается на эффектах препарата, но при передозировке и отравлениях этот мембраностабилизирующий эффект существенно сказывается на деятельности сердца, на функции ЦНС и других органов и тканей. Таким же, но менее выраженным, мембраностабилизирующим действием обладают окспренолол, альпренолол, ацебутолол и еще меньше метопролол.

Таким образом выделяют

1. Тотальные бета-адреноблокаторы

- с внутренней активностью (окспренолол, пиндолол, альпренолол);
- без внутренней активности (пропранолол, сotalол).

2. Селективные бета-адреноблокаторы

- с внутренней активностью (ацебутолол);
- без внутренней активности (талинолол, метопролол, атенолол).

Токсическими эффектами препаратов, определяющими тяжесть и прогноз острого отравления, являются:

- собственно блокада адренергических рецепторов,
- мембранодепрессивное действие,
- блокада каналов кальция (которая имеет значение при отравлении препаратами этой группы),
- внутреннее действие (которое может «маскировать» отравление ББ на ранних этапах развития интоксикации)

Все 4 механизма вносят вклад в избирательное и общетоксическое действие препаратов этой группы.

Патогенез интоксикации

После приема больших доз анаприлина и ряда других ББ у ребенка, как уже сказано, может внезапно развиваться замедление синусового ритма, уменьшиться сила сердечных сокращений, возникнуть артериальная гипотония и синдром малого сердечного выброса. Однако картина отравления пиндололом может несколько отличаться. Этот препарат, обладающий внутренней симпатомиметической активностью (см. выше), даже в больших дозах

может не вызывать замедление синусового ритма и не снизить артериальное давление. Некоторые авторы иногда наблюдали даже повышение артериального давления. При интоксикации кардиоселективными препаратами (атенолол, метопролол) не всегда отмечают брадикардию (Shanahan F., Counihan T., 1978).

У отравившихся ББ на ЭКГ выявляют разную степень атриовентрикулярного (AV) блока (удлинение P-R интервала) и в большинстве

случаев — синусовую брадикардию, блок ножки Гиса. При массивной интоксикации может исчезнуть Р волна (из-за «остановки» синусового узла, S-A блока), возникнуть полный АВ блок, нарушение внутрижелудочкового проведения, асистолия. При отравлении препаратами с мембраностабилизирующим действием (анаприлин, отчасти окспренолол) может быть «хинидиноподобное» расширение зубца QRS

Следует отметить особенность интоксикации соталолом. Этот ББ, подобно антиаритмическому препарату амиодарону, удлиняет потенциал действия и рефрактерный период, что проявляется удлинением QT интервала. При передозировке соталола может возникать желудочковая тахикардия!

ББ оказывают выраженное влияние на ЦНС, в больших дозах они вызывают потерю сознания, что связано и с ухудшением кровоснабжения мозга из-за снижения артериального давления, и с прямым влиянием на активность нейронов головного мозга. Иногда потерю сознания и даже кому отмечают у отравленных ББ и без падения артериального давления (Frishman W. et al., 1979). Особенно быстро угнетают ЦНС липофильные ББ (анаприлин и др.).

При отравлении ББ нередко возникают судороги, особенно от препаратов с мембраностабилизирующими свойствами (например, при отравлении окспренололом), но не только от них.

Нередко судороги вызывает и гидрофильный ББ с ничтожным мембраностабилизирующим действием — соталол

ББ могут вызывать угнетение и остановку дыхания (особенно анаприлин, окспренолол); у лиц, страдающих бронхоспастической патологией, могут вызвать бронхоспазм. Последний наблюдают и от кардиоселективных ББ, так как в высоких дозах селективность исчезает.

Отравление ББ нередко сопровождается гипогликемией. Это отмечено, например, у двух детей 20 мес. и 3 лет, проглотивших примерно по 150 мг пропранолола. У них через 7 часов после проглатывания таблеток уровень глюкозы в крови был равен 14 и 50 мг/дл, соответственно (Hesse B., Tedersen J., 1973). (ББ также увеличивают длительность гипогликемических состояний, возникающих от других причин.)

Особенно опасны отравления пропранололом у лиц, принимающих гипогликемизирующие средства, находящихся на диете (голодании), у спортсменов (Kotler A., 1966). Пропранолол может увеличить уровень тироксина в крови (Allison K., 1969)

В зависимости от фармакологических свойств ББ и начальные, и последующие симптомы интоксикации могут возникать по-разному (см. рис. 1). Так, J. Oltmanns с соавт. (1987) сопоставили проявления интоксикации талино-

Рис. 1. Симптомы интоксикации β -блокаторами: (Oltmanns J. et al., 1987)

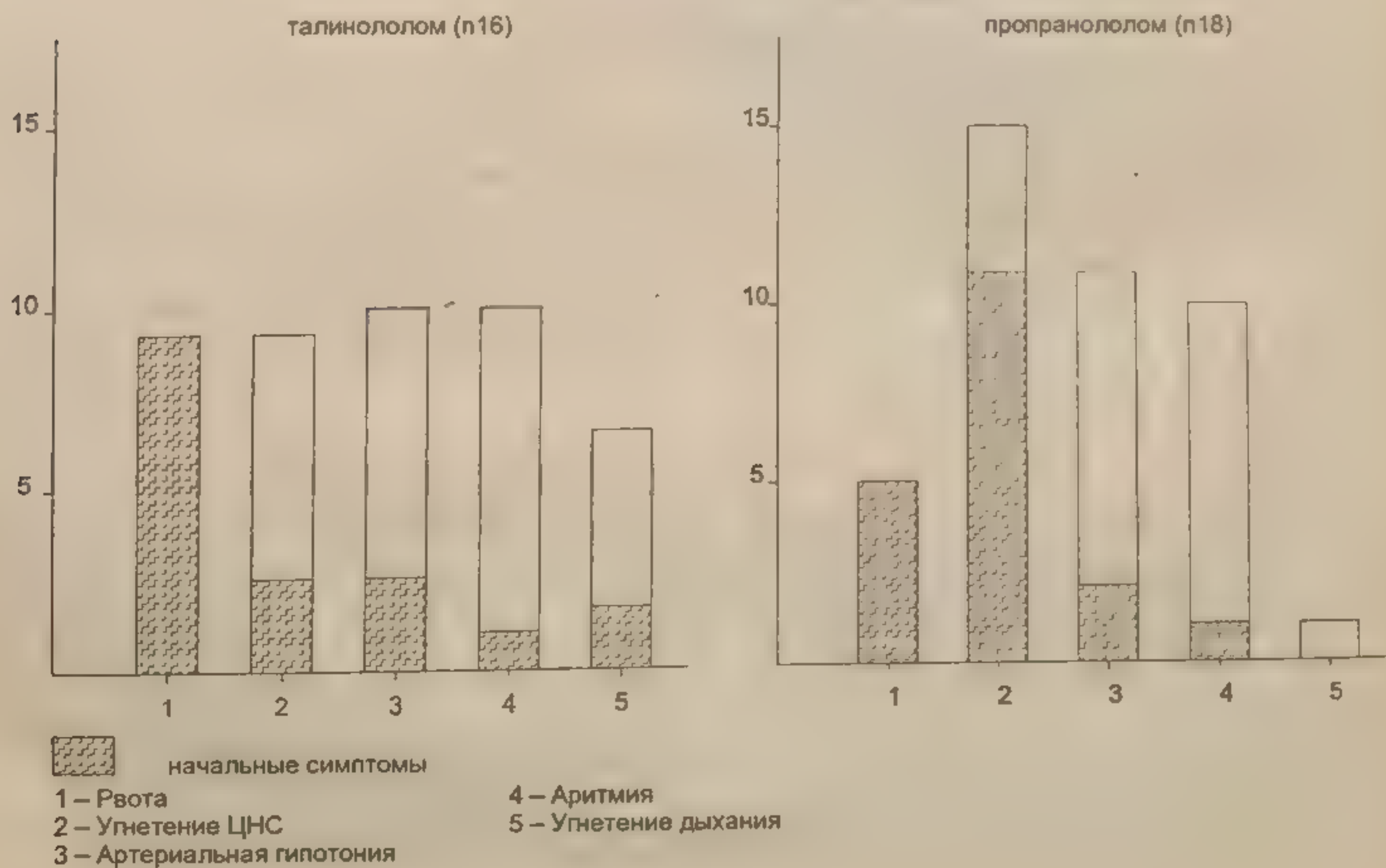


Таблица 2

Токсические эффекты бета-адреноблокаторов

Кардиальные (сердечно-сосудистые) токсические эффекты бета-адреноблокаторов	экстракардиальные токсические эффекты бета-адреноблокаторов
Синусовая брадикардия	Выраженная гипогликемия
Артериальная гипотензия	Снижение секреции ренина почками
Блоки проведения различной степени внутрижелудочковые атриовентрикулярные [по типу Мобиц I (2)] блокада ножек пучка Гиса Экстрасистолия, асистолия	Гиперкалиемия Угнетение дыхания Неврологические нарушения (синдром угнетения, судорожный синдром, делирий)
Нарушение системной гемодинамики снижение сердечного выброса и увеличение общего периферического сопротивления в ранних фазах отравления: (кроме препаратов с внутренней активностью); снижение сердечного выброса и снижение периферического сопротивления в поздних фазах отравления	Мраморность кожного покрова (кожа холодная, влажная), снижение кровотока в конечностях Снижение температуры тела, олигурия

Следует отметить, что представленные симптомокомплексы взаимосвязаны, и их разделение условно

лолом (корданум) и пропранололом (анаприлином) у взрослых. Как следует из рис. 1, при отравлении талинололом вначале у большинства больных возникает рвота, а угнетение ЦНС, гипотония, дисритмия — лишь при дальнейшем течении интоксикации. При отравлении же про-

пранололом на первый план выходит угнетение ЦНС.

Таким образом, клинические симптомы, возникающие при отравления ББ, можно разделить на кардиальные и экстракардиальные (см табл. 2).

Клиническая картина отравления

Тяжесть отравления ББ зависит от четырех основных причин, которые играют чрезвычайно важную роль в прогнозе отравления:

- от количества принятого препарата, его типа действия и широты терапевтического действия,

- от преморбидного фона ребенка,
- от наличия примесей других веществ,
- от времени экспозиции.

Еще раз заметим, что крайне важной является своевременная специализированная токсикологическая и кардиологическая помощь на догоспитальном этапе.

Внешний вид и первичный осмотр больного

По данным Всемирной Федерации Токсикологических Центров 30—40% больных (детей и взрослых) поступают без брадикардии и гипотензии. Тем не менее эти отравления (после верификации химико-токсикологическим исследованием) расцениваются как интоксикации легкой степени тяжести. Замечено, что при приеме субтоксических доз ББ развитие гипотензия опережает по времени брадикардию (Berdeaux A. et al., 1985). Здоровым ребенком отравления легкой степени переносятся обычно без последствий (Taboulet P. et al., 1993).

У взрослых средняя степень тяжести (определяется в 40—50% случаев) характеризуется снижением АД сист до 80 мм рт.ст., при ЧСС менее 60 уд/мин. В этой стадии нарушается

процесс формирования и проведения импульса в сердце, образуются внутрисинусовые блокады, А-V блоки от простого увеличения интервалов PR до нарушения проводимости по типу Мобиц I (2); внутрижелудочковые нарушения ритма с расширением комплекса QRS, подобные тем, какие возникают при отравлении трициклическими антидепрессантами. Очередность нарушений гемодинамики и проводящей системы сердца может быть различной, однако у детей-гипертоников обнаружено, что нарушения ритма возникают скорее, чем развивается гипотензия. Такие дети представляют собой группу риска, поскольку у них можно проглядеть развитие кардиогенного шока, если степень аритмии не опасна (Goodman L., Gilman A., 1996).

Тяжелые отравления (20% случаев) за несколько часов могут приводить к быстрому развитию кардиогенного шока (Savina A., 1993; Ellenhorn M. et al., 1988; Taboulet P. et al., 1993), у больных определяется мраморность кожи, потливость, зрачок может быть в течение какого-то времени узким, перистальтика кишечника сохранена. Отравление может развиваться настолько быстро, что больные поступают в коме, коллапсе, с нитевидным пульсом (иногда давление и пульс не определяются). При отравлении липофильными препаратами асистолия часто развивается после апноэ (Langenmeijer J. et al., 1986). Без оказания помощи остановка сердца и судорожный синдром обычно наступают в ближайшие 12 ч после приема смертельных количеств яда (Taboulet P. et al., 1993), поэтому, по данным R. Weinstein (1984), 75% смертельных исходов при отравлении ББ происходит на дому. К тяжелым и прогностиче-

ски неблагоприятным отравлениям относят и те, когда при наличии артериального давления (АД сист. до 60 мм рт.ст) определяются широкие комплексы QRS и увеличение интервала Q-Tист (особенно часто регистрируемые при отравлении соталолом), что является предвестником развития фибрилляции желудочков.

Отравления «тотальными» бета-адреноблокаторами сопровождаются одышкой, цианозом, появлением хрипов в легких из-за бронхоспазма на фоне угнетения гемодинамики. Депрессия ЦНС, угнетение дыхания и развитие отека легких обычно сопровождают глубокие нарушения гемодинамики. A. Lane с соавт. (1997) и Y. Tai с соавт. (1990) наблюдали отек легких после приема терапевтических доз этих препаратов.

Следует отметить, что при отравлении лабетололом гипотензия может развиваться без брадикардии, за счет α -адреноблокирующего действия препарата.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Включает общий клинический анализ крови и мочи, контроль электролитов (гиперкалиемию!), анализ глюкозы крови (гипогликемия), определение креатинина, трансаминаз. Обычно изменения лабораторных показателей выражены незначительно, несмотря на общее тяжелое состояние ребенка (Taboulet P. et al., 1993). Однако, у детей с артериальной гипотензией, а также при развитии синдрома угнетения ЦНС или нарушении ритма сердца, следует проводить мониторинг ЭКГ,

диуреза, уровня глюкозы и калия в плазме крови.

Измерение концентрации ББ не является неотложной процедурой, поскольку корреляции между степенью интоксикации и уровнем препарата в плазме не отмечено (Weinstein R., 1984; Ellenhorn M. et al., 1988).

Мониторное наблюдение за ритмом сердца, артериальным давлением (неинвазивными методами), рентгенография грудной клетки, пульсоксиметрия, анализ КОС обязательны у тяжелых больных.

Дифференциальная диагностика

Проводится с острыми отравлениями другими кардиологическими средствами (опиатами, ФОС, дигоксином, цианидами, кордароном, блокаторами каналов кальция, клофелином, хлорохином, колхицином, трициклическими антидепрессантами, флушпириленом, резерпином, хинидином, финлепсином на ранних этапах интоксикации), а также с патологическими состояниями, такими как инфаркт миокарда, хроническая недостаточность кровообращения, гипогликемия.

При анализе клинической картины после стабилизации состояния больного следует оценить, какой из трех «хрононегативных» синдромов имеет место: «холинергический», «бета-блокирующий» или «симпатолитический» (см. раздел «Токсиндромы», том I), тогда сразу же можно будет исключить отрав-

ление антидепрессантами, хлорохином, цианидами.

Отравления клофелином и верапамилем не вызывают гипогликемию, кроме того, при этих отравлениях снижена перистальтика кишечника.

При отравлении ФОС брадикардия кратковременна и сменяется тахикардией, часто присутствует симптом «щипка» на фоне выраженного холиномиметического синдрома. Передозировка опиатами сопровождается выраженным угнетением дыхания, при осмотре можно выявить следы инъекций на конечностях и локтевых сгибах; проба с налоксоном — положительная. Важную роль в определении автономного медиаторного синдрома играет интегральная реография: отравления истинными ББ практически всегда сопровождают-

ся увеличением
редко на б
«хрононег
ев В. В.
Косвен
каторами

Все от
ряду поте
сикаций.

Даже
кой симп
в специа
мум 12 ч
прием м
ций бета-

Незам
лудка. П
мо ввест

бра
бра
бра
бради
ка
бра
бр
с
с
и

* после

ся увеличением ОПС (Афонин Н.В., 1985), что редко наблюдается при отравлениях другими «хрононегативными» соединениями (Афанасьев В.В., 1994).

Косвенным признаком отравления бета-блокаторами (при легкой и средней степенях тя-

жести) может служить увеличение АДдиаст (Афонин Н.В., 1985)

В таблице представлены некоторые сведения по дифференциальной диагностике рассматриваемых отравлений

Принципы лечения

Все отравления ББ следует относить к ряду потенциально тяжелых и опасных интоксикаций.

Даже при отсутствии какой-либо клинической симптоматики ребенка следует наблюдать в специализированном стационаре как минимум 12 часов, особенно если есть указания на прием медленно высвобождающихся субстанций бета-блокаторов.

Незамедлительно следует удалить яд из желудка. Перед промыванием желудка необходимо ввести атропин, совместно с промыванием

провести энтеросорбцию, назначить слабительное. Рвоту не вызывать, рвотных не назначать!

1. Если ребенок в сознании и у него определяется незначительная синусовая брадикардия, первоначально надо назначить внутривенно 10—20 мл/кг изотонического раствора глюкозы и поместить ребенка в положение Тренделенбурга. При отсутствии эффекта необходимо ввести атропин из расчета 0,02 мг/кг. При отсутствии эффекта введение атропина повторять каждые 5 мин до максимальной дозы 1 мг (старшему подростку — 5 мг).

Таблица 3

ЭКГ диагностика отравлений некоторыми «хрононегативными» ядами
(цит. по: Taboulet P. et al., 1993, в модификации авторов).

Нарушение ЭКГ	Возможный токсикант из другой фармакологической группы	Другие особенности действия токсиканта
брадикардия с нормальным интервалом Q-T	опиаты, ФОС	угнетение дыхания, миофибрилляции
брадикардия с укороченными интервалами Q-T	сердечные гликозиды, цианиды (после лечения нитритами), цианметгемоглобин	тоны сердца глухие
брадикардия с увеличенным интервалом Q-T	кордарон бретилия тосилат	тоны сердца ослаблены, тоны сердца глухие
брадикардия-гипотензия, A-V блок	геронин>пропранолол>хинидин = верапамил>амитриптилин>хлорохин> клофелин	
кардиогенный отек легких у «здорового» ребенка	хлорохин, колхицин, геронин	
брадикардия с косинусоидским интервалом S-T	пропранолол, хинидин	акцент 2-го тона на аорте, 1-ый тон раздвоен, мраморность кожных покровов
брадикардия с расширенным комплексом QRS	пропранолол хинидин	ОПС увеличено, ОПС снижено
брадикардия с S-A блоком	клофелин>верапамил>кордарон	тоны сердца ослаблены
блокада ножек пучка Гиса	амитриптилин>филлеспин	
замещающие ритмы: пассивное выскальзывание активное выскальзывание	клофелин>кордарон>верапамил дигоксин>геронин>резерпин	

* после назначения налоксона.

Следует помнить, что доза атропина меньше 0,1 мг (0,05 мг) может назвать парадоксальную («вагусную») брадикардию (результат устранения пресинаптического торможения освобождения ацетилхолина). 3—5 мг атропина вызывают полный блок холинореактивных систем, и дальнейшее увеличение дозы препарата не эффективно. Тогда для устранения брадикардии следует «подключить» антагонист из другой фармакологической группы (см. ниже).

2. Если известно, что отравление произошло препаратом, образующим метаболит (пропранолол, метопролол), или водорастворимым ББ (атенолол, надолол, соталол) — провести гемодилюцию и форсированный диурез. При отравлении препаратами с первичной биотрансформацией в печени — проводить мероприятия по гемодилюции и «артериализации» печени и почек (гемодез, допмин в «дофаминергических» дозах 2—7 мкг/(кг·мин). A. Savina (1993) рекомендует проводить раннюю детоксикационную гемосорбцию.

3. Брадикардия до 60 уд/мин у лиц с умеренной гипотензией (до 100 мм рт.ст) без нарушений ритма и проводимости и без предвестников судорожного синдрома, у исходно нормотензивных субъектов требует назначения средств коррекции гипокинетической гипотензии, например, допмина в дозе 7—10 мкг/(кг·мин) или добутрекса в дозе 10—12 мкг/(кг·мин). Целью назначения этих средств является создание и поддержание эффективной ЧСС (не менее 60 уд/мин) не в ущерб системному кровообращению и диурезу.

При отравлении ББ происходит повсеместная редукция кровотока, а кардиостимуляторы могут ее усугубить. Клиническими критериями достаточности МОК, поддерживающего системную гемодинамику на ЧСС 60 уд/мин, являются:

- снижение коронарной недостаточности (по ЭКГ — V_1 — V_4) и элементов отека легких (устранение боли в сердце и хрипов в легких), если они имели место.
- поддержание диуреза на уровне не менее 0,5 мл/(кг·ч),
- уменьшение синдрома оглушения, снижение цианоза и мраморности кожных покровов,
- устранение гипоциркуляционного лактацидоза, гиперкалиемии, гипогликемии.

Эти мероприятия должны проводиться агрессивно, препараты вводить строго по расчету, особенно детям с преморбидным фоном (гипертоническая болезнь, кардиомиопатии, эпилепсия и т. д.).

Любое жизнеопасное клиническое проявление токсикодинамики ББ, помимо синусовой брадикардии, требует изменения тактики ведения больного.

4. При снижении ЧСС ниже 60 уд/мин первоначальной мерой является назначение в вену 1 мг атропина, с дальнейшим введением препарата дробно или в поддерживающих дозах из расчета 2—3 мг в 400,0 мл 10% р-ра глюкозы. При падении АД ниже 100 мм рт.ст. проводится инфузионная терапия полиглюкином. Если давление продолжает снижаться, переходят к последовательному назначению конкурентных и неконкурентных антагонистов. Как отмечено выше, отсутствие первичной реакции на введение атропина также является показанием к назначению другого антагониста (на фоне продолжающегося введения атропина, если доза последнего не доведена до максимально допустимой).

Наиболее эффективным средством восстановления деятельности ослабленного ББ сердца, даже после его остановки, является глюкагон. Он способен возобновить работу сердца у ребенка, до того безуспешно леченного другими средствами. Это связано с тем, что глюкагон активизирует аденилатциклазу в клетках синусового узла и в миокардиоцитах, независимую от бета-адренорецепторов. Поэтому даже полное блокирование этих рецепторов не препятствует действию глюкагона.

Для получения терапевтического эффекта глюкагон вводят внутривенно сначала одномоментно медленно — в дозе 50 мкг/кг, а затем переходят на инфузию со скоростью 1—5 мг/час (Auzery Ph. et al., 1983), растворяя его в 5% растворе глюкозы. Вливание производят часа 4, затем постепенно снижают концентрацию. Например, 3 мг/час — 4 ч., 2 мг/час — 3 ч и 1 мг/час — 5 ч (Illingworth, 1979). Вводя глюкагон, надо учесть, что он, особенно в больших начальных дозах, может вызвать рвоту, а также гипергликемию и небольшую гипокальциемию.

При нетяжелых отравлениях можно использовать, для восстановления нормальной деятельности сердца, β -адреномиметики. Так, для этой цели применяют изадрин (изопrenalin), стимулирующий β_1 - и β_2 -рецепторы. У больных с интоксикацией ББ изадрин надо вводить в дозах, значительно превышающих его обычные терапевтические дозы, так как у таких больных большинство рецепторов заблокировано. Например, у взрослых, отравившихся ББ, терапевтический эффект изадрина, т.е. восстановление синусового ритма, нормализация силы сокращений сердца, подъем ар-

териальных
ских доз
обычной
(Тупап Р

В ср
чальная
ет 5 м
1,25 мл
1 мг пр
раствора
держитс

Детям
вводят
собом т
сердца.
препара

След
лении к
цепторы
блокиро
бить ар
 β_2 -адрен
ции кар
надо вв
кислаци
больных
сердца

При
тивопок
возникн

Дофа
чаще во
ции ББ
терапев
радрена
который
адренор
вать их
шить р
давлени

Под
воток в
улучша
но кап

В э
затравл
бинации
фектив
по сра
виде (П

Нач
ствие д
го) сос
офици
ют в 2
лученн
мина.

териального давления, наблюдали от гигантских доз изадрина (до 800 мкг/мин [!]) вместо обычной для взрослых дозы 0,5 - 5 мкг/мин (Tupan R. et al., 1979).

В среднем для старших подростков начальная доза изадрина (алупента) составляет 5 мкг/мин (от 2 до 10 мкг/мин), или 1,25 мл/мин раствора, приготовленного из 1 мг препарата, разведенного в 250 мл 5% раствора глюкозы; в 1 мл такого раствора содержится 4 мкг изадрина.

Детям раннего возраста изадрин (алупент) вводят со скоростью 0,1 мкг/(кг·мин) способом титрования, мониторируя ЧСС и ритм сердца. Максимальная скорость введения препарата составляет 1 мкг/(кг·мин).

Следует, однако, отметить, что при отравлении кардиоселективными ББ, когда β_2 -рецепторы гладкой мускулатуры сосудов не заблокированы, введение изадрина может усугубить артериальную гипотонию из-за активации β_2 -адренорецепторов. Поэтому при интоксикации кардиоселективными средствами изадрин надо вводить в меньшей дозе, чем при интоксикации анаприлином. Отмечено, что у таких больных изадрин стимулирует деятельность сердца меньшими дозами.

При отравлении соталолом изадрин противопоказан, так как может спровоцировать возникновение желудочковой тахикардии.

Дофамин (допамин, допмин) применяют чаще всего при нетяжелых формах интоксикации ББ. В этих случаях он вызывает хороший терапевтический эффект. Он освобождает норадреналин из пресинаптических окончаний, который стимулирует как β_1 -, так и β_2 - и α -адренорецепторы, может и прямо активизировать их функцию. Поэтому он может улучшить работу сердца, повысить артериальное давление.

Под влиянием дофамина улучшается кровоток в сосудах кишечника, почек, печени, что улучшает их функцию. Вводят его внутривенно капельно в дозе 5—15 мкг/(кг·мин).

В эксперименте, выполненном на собаках, затравленных бета-адреноблокаторами, комбинация допмин + изадрин была более эффективной в восстановлении гемодинамики, по сравнению с глюкагоном в изолированном виде (Dymowski Y. et al. 1986).

Начальная доза дофамина (учитывая действие других антагонистов, введенных до него) составляет 2—5 мкг/(кг·мин), 1 ампулу официального раствора дофамина растворяют в 250 мл 5% раствора глюкозы. 1 мл полученного раствора содержит 800 мкг дофамина. Вводить его следует так же, как вводят

адреномиметики — под мониторным наблюдением ЧСС и ритма сердца.

Добутамин — прямой β_1 -адреномиметик, способен ослабить влияние ББ на сердце, улучшая его работу. Влияют его (при отражении ББ) в дозах 2,5—40 мкг/(кг·мин). На кровоснабжение почек и печени добутамин прямо не влияет, но улучшение деятельности сердца может вторично увеличить кровоток в этих органах.

Иногда при лечении отравлений ББ применяют норадреналин, стимулирующий α -адренорецепторы сосудов, увеличивая этим венозный возврат крови к сердцу, повышая тонус артериальных сосудов. Он слегка возбуждает и β_1 -рецепторы в сердце, немного увеличивая силу его сокращений. Описан случай хорошего терапевтического эффекта норадреналина у больного, отравившегося пропранололом, до того безуспешно леченного дофамином и атропином. Норадреналин вводят внутривенно капельно 12 мкг/мин (взрослому) на фоне предварительного введения атропина для предупреждения рефлекторной брадикардии (Halloran T., Phillips C., 1981).

Атропин иногда пытаются применить самостоятельно для улучшения АВ проведения. Но обычно от одного атропина эффекта либо нет, либо он незначителен (Prichard B. et al., 1984).

При асистолии иногда удается возобновить работу сердца внутрисердечным введением адреналина, но гораздо эффективнее использовать электрокардиостимуляцию.

Ниже мы представим схему назначения антагонистов; необходимо заметить, что «первой линией» терапии все равно остается атропин — другие антагонисты назначают только на его фоне в последовательности (если в отделении имеется такая возможность):

- атропин (нет эффекта);
- атропин + допмин (нет эффекта);
- атропин + допмин + изадрин (или другой бета-адреномиметик) — нет эффекта;
- атропин + допмин + глюкагон — нет эффекта;
- атропин + допмин + глюкагон + амрион.

Следует отметить, что при отсутствии эффекта от применения 2 (и более) антагонистов в последнее время проводят более агрессивную тактику лечения, выполняя постановку водителя ритма. Параллельно готовят мероприятия к проведению детоксикационной гемосорбции.

Представляем вниманию читателя схему лечения взрослых при отравлении ББ, кото-

рая была рекомендована на заседании секции ного Конгресса по клинической токсикологии по кардиотоксическим веществам 23 Всемир- (Нью-Йорк, сентябрь 1993)

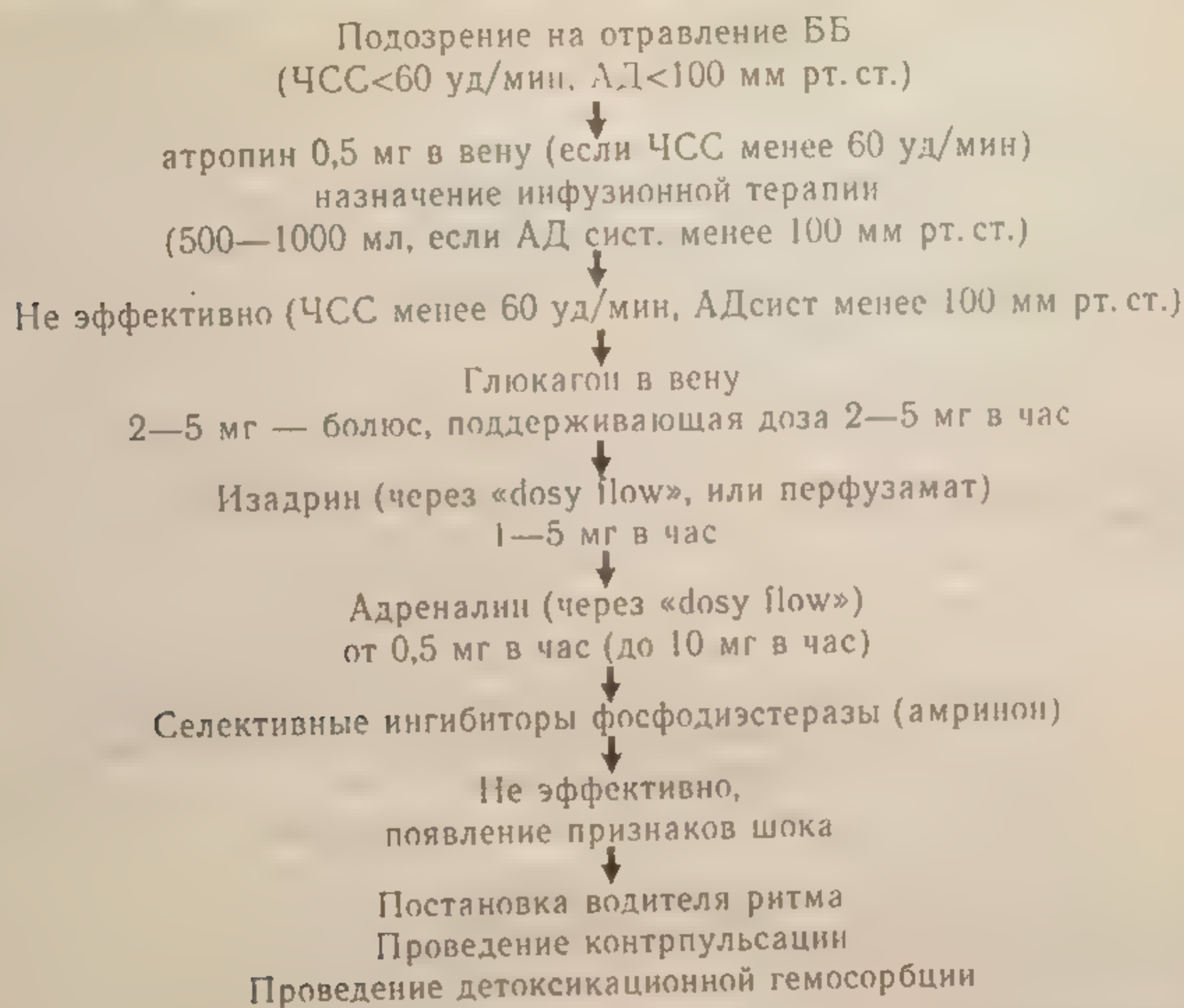


Схема 1. План лечения отравлений бета-блокаторами, основанный на клинических проявлениях нарушений гемодинамики (цит. по: Taboulet P., 1993 с примеч. авторов)

При неэффективности антагонистов проводят нефармакологические методы лечения:

- постановку водителя с частотой не менее 60 уд/мин, который особенно эффективен при возникновении желудочковых экстрасистол в виде пируэтов;

- проведение интра-аортальной баллонной контрпульсации (в литературе имеются лишь единичные сообщения о проведении этой процедуры);
- проведение детоксикационной гемосорбции

Таблица 4

Возможные результаты сочетания анаприлина с препаратами других фармакологических групп

Препарат	ЧСС	АД	Тонус бронхов	Примечание
атропин	+	—	—	средство начальной терапии отравлений ББ всех степеней тяжести
допамин, добутрекс	++	++	+	«вторая линия» терапии отравлений
глюкагон	+++	++	+	«третья линия» терапии отравлений
амринон	+++	++	+	«третья линия» терапии отравлений
сердечные гликозиды	—	—/+	—	опасность аритмий
эфедрин	++	+++	+	опасность аритмий
мезатон	—	—/+	—	ухудшает гемодинамику
лидокаин	—	—	—/+	не эффективен при тяжелых отравлениях. Метопролол, пропранолол, надолол увеличивают концентрацию лидокаина в плазме крови на 20—30%

+ усиление эффекта.
— ослабление эффекта.
—/+ эффект непредсказуем.

5. При по-
рушениями р-
проводят стаб-
далее детокс-
менно. По дан-
детоксикацион-
очередным ср-
пии тяжелых
шении липоф-
Vd (надолол,
лечения прои-
шей терапии.

Есть мнен-
соталолом и
наиболее эфф-
после отсутст-
на и других
stuff. 1998. V

Гемодиал-
равлении ве-
ми плазмы к-
ацебутолол),
окспренолол-
ществами с
на 60—95%
ви — диали-
1991).

При отрав-
тове иметь
можной же-
ляции.

При воз-
вводить ми-

Особен

Бета-ад-
«хрононега-
сопровожд-
рушений
таболизма
дрома.

Токсик

1. При
нарушении
доступ к
дией и ги-

Следу
адренобл-
мускулат-
ности пр-
лудка.

2. В
ной бри-
ние мер-
нистами

5. При поступлении больных с грубыми нарушениями ритма, гемодинамики и сознания проводят стабилизацию состояния больного и далее детоксикационную гемосорбцию одновременно. По данным А. С. Савиной (1993), ранняя детоксикационная гемосорбция является первоочередным средством патогенетической терапии тяжелых отравлений ББ, особенно в отношении липофильных препаратов с небольшими Vd (надолол, атенолол). Все остальные способы лечения производят в качестве поддерживающей терапии.

Есть мнение, что при отравлении надололом, соталолом и атенололом гемосорбция является наиболее эффективным мероприятием, но лишь после отсутствия эффекта от введения глюкагона и других антагонистов (Poisindex Editorial stuff, 1998. Vol. 96).

Гемодиализ может быть эффективен при отравлении веществами, мало связанными с белками плазмы крови (атенолол, надолол, прокталол, ацебутолол), при отравлении же анаприлином, окспренололом, альпренололом, тимололом — веществами с большим объемом распределения и на 60—95% связанными с белками плазмы крови — диализ малоэффективен (Singh S. et al., 1991).

При отравлении соталолом необходимо наготове иметь дефибриллятор для устранения возможной желудочковой тахикардии или фибрилляции.

При возникновении судорог предпочитают вводить миорелаксанты, например ардуан (за

рубежом — алкуроний), поскольку центральные противосудорожные средства типа бензодиазепинов или барбитуратов могут усугубить угнетение ЦНС и гемодинамики, вызванное ББ.

При гипогликемии вводят либо глюкозу, либо глюкагон.

При возникновении бронхоспазма назначают либо ингаляцию изадрина (в дозе, превышающей обычную терапевтическую), либо внутривенно салбутамол или тербуталин. При их неэффективности — вводят эуфиллин. При возникновении нарушений внутрижелудочковой проводимости, расширении комплекса QRS назначают натрия гидрокарбонат (см. 1 главу 5 раздела I тома).

Большинство больных, которым своевременно и правильно оказали догоспитальную и последующую помощь, выздоравливают без каких-либо последствий. В стационаре больной должен находиться в отделении интенсивной терапии не меньше 72 ч, так как опасны повторные коллапсы из-за возможно продолжающегося всасывания ББ из желудочно-кишечного тракта или действия их метаболитов.

Особенно надо обратить внимание на подростков, которые могут принять ББ на фоне алкоголя, бензодиазепинов или других центрально действующих средств. У них отравление протекает тяжелее и длительнее. В таблице приведены сведения о результатах введения разных фармакологических средств на фоне отравления анаприлином.

Особенности токсикогенной и соматогенной фазы отравления, на которые следует обратить внимание

Бета-адреноблокаторы представляют собой «хрононегативные яды», отравление которыми сопровождается развитием специфических нарушений гемодинамики, ритма сердца и метаболизма в виде «бета-блокирующего» синдрома.

Токсикогенная фаза

1. При осмотре больного: оценить степень нарушения гемодинамики, сознания, обеспечить доступ к крупной вене у ребенка с брадикардией и гипотензией.

Следует помнить, что у отравленных бета-адреноблокаторами повышается тонус гладкой мускулатуры, и поэтому могут возникать трудности при введении зонда для промывания желудка.

2. В условиях обычного стационара (линейной бригады скорой помощи) начать проведение мероприятий по фармакотерапии антагонистами.

3. В условиях специализированного стационара (токсиколого-гемосорбционной + кардиологической бригады скорой помощи) проводить фармакотерапию антагонистами + детоксикационную гемосорбцию + постановку водителя ритма.

4. Произвести заборы крови на химико-токсикологическое и биохимическое исследование (уровень глюкозы в крови).

5. Мониторное наблюдение за состоянием ребенка с выраженной клинической симптоматикой проводить из расчета 3—4 $T_{0.5}$ обнаруженного в биосредах бета-блокатора и не менее чем 72 ч.

Соматогенная фаза

1. Проводить лечение осложнений отравления бета-блокаторами и осложнений от произведенных процедур.

Случай, опубликованный д-ром Hiroshi Takahashi с соавт. в журнале Clinical Toxicology

31(4), 631—637 (1993), иллюстрирующий необходимость введения глюкокортикоидов.

Мужчина 42 лет был доставлен в госпиталь через три часа после приема 30 таблеток нифедипина (600 мг), 10 таблеток метопролола (200 мг), 40 таблеток этизолама (20 мг) и около 100 мл 20% этанола. Из анамнеза известно, что он страдает гипертонической болезнью, по поводу которой принимает перечисленные препараты, и около двух лет назад был госпитализирован с суицидальной попыткой отравления перечисленными средствами.

При поступлении сопор (сознание по шкале Глазго 6 баллов), отмечается бледность кожных покровов, реакция зрачков на свет отсутствует. АД сист 50 мм рт.ст., ЧСС 60—70 уд/мин. ЧД 24/мин. Температура тела 35,5°C. Произведена интубация трахеи, после чего промыт желудок 5 литрами физ.р-ра, взята кровь на исследование. Газы крови pO_2 арт 115 мм рт.ст.; pCO_2 42 мм рт.ст.; pH 7,45; BB = -1 при спонтанном дыхании).

На ЭКГ (через 1 час после поступления) узловой ритм, Q-T 0,42 с, снижение зубца Т в I и 3-ем отведениях, и в AVL. На ЭКГ, снятой 9-ю месяцами раньше, нормальный синусовый ритм. В биосредах обнаружен нифедипин и метопролол.

Назначены: допмин в начальной дозе 3 мкг/(кг·мин) с максимальным увеличением до 30 мкг/(кг·мин) — без эффекта. Спустя час после назначения допмина к последнему присоединен норадреналин из расчета 0,3 мкг/(кг·мин), 400,0 мл — 10% раствора хлористого кальция; дважды в день на протяжении первых суток пребывания в стационаре. Через два часа после назначения растворов в вену ЦВД 22 мм вод.ст., сохраняется гипотензия, несмотря на увеличение дозы но-

радреналина до 0,6 мкг/(кг·мин). Проведено введение фенилэфрина болюсом, из расчета 0,5 мг в вену

Спустя 6 ч от момента поступления назначен 1 г метилпреднизолона и 3 мг глюкагона (в насыщающей дозе, болюсом) с переходом на поддерживающее введение глюкагона из расчета 0,6 мг/ч. АД сист увеличилось до 100 мм рт.ст. в течение последующих 30 мин, инфузия допмина и глюкагона продолжены в дозах 5 мкг/(кг·мин) и 0,3 мг/ч соответственно, введение норадреналина прекращено. АД составило 124/90 мм рт.ст., ЧСС 84 уд/мин. На ЭКГ: синусовый ритм, однако депрессия зубца Т в I, 3-ем отведениях, а также в грудных отведениях (V4-V6) сохранялась. ЦВД снизилось до 9 мм вод.ст., газовый состав крови сохранялся прежним

Состояние сознания постепенно восстанавливалось от 6 до 13 баллов (по шкале Глазго). Через 17 ч после поступления в стационар проведена экстубация трахеи. Через 7 дней после поступления зарегистрировано увеличение трансаминазной активности крови (АЛТ 138 МЕ, АСТ 200 МЕ), но в течение последующих трех дней уровень ферментов нормализовался. Выписан на 13 сутки от момента поступления в стационар.

Химико-токсикологическое исследование выполнено в венозной крови методом жидкостной хроматографии с высоким давлением.

В интервалы времени через 5,5; 9 и 14 ч от момента приема ядов обнаружены следующие концентрации:

нифедипин — 542, 262 и 240 нг/мл;
метопролол — 680; 204; 63 нг/мл.

Авторы приходят к выводу о необходимости включения метилпреднизолона в схему лечения отравлений БКК в качестве функционального антагониста.

Прием
нем у 20
возникно
ва С. С.
При это
могут бы
вятся пр
данным
мерно у

Основ
ний — м
вия серд
1987; Аз
Haggro

Прич
могут б
большог
организ
ции эли
рантнос
вого ха

Остр
у детей
таблето
тьев р
Ятроге
передо
тами.
препар
держат
тем не
менени
та зар
клини

Пр
по дан
P. et
желуд
димос

1.2. Отравления сердечными гликозидами

Дигитоксин, дигоксин, мексилазид, целанид, адонизид, строфантин, коргликон и др.

Общие положения

Прием сердечных гликозидов (СГ) в среднем у 20—35% больных детей сопровождается возникновением токсических явлений (Азизова С. С. и др., 1982; Бударин Л. И. и др., 1985). При этом у некоторых пациентов осложнения могут быть настолько серьезными, что становятся причиной летального исхода, который, по данным E. Steiness (1986), наблюдается примерно у 2—10% больных, получающих СГ.

Основная причина столь частых осложнений — малая широта терапевтического действия сердечных гликозидов. (Савков И. И. и др., 1987; Азизова С. С. и др., 1992; Johnston G. D., Naggon D., 1987 и др.).

Причины возникновения интоксикации СГ могут быть разными: чрезмерная для данного больного дозировка, накопление гликозидов в организме (например, из-за нарушения функции элиминирующих органов), различная толерантность больных (например, из-за неодинакового характера поражения сердца, нарушения

электролитного баланса, кислотно-основного состояния), одновременное назначение других лекарств и т. д.

Известно, что отравления СГ у детей возникают от больших доз на кг массы, чем у взрослых. Так, явления интоксикации у детей появляются при концентрации дигоксина в плазме крови выше 3,5 нг/мл, дигитоксина — выше 25 нг/мл, а строфантина — выше 5 нг/мл. Однако точная корреляция между концентрацией СГ в крови и их токсичностью отсутствует. В то же время следует подчеркнуть, что из-за целого ряда биохимических и физиологических онтогенетических особенностей широта терапевтического действия этих препаратов у детей меньше, чем у взрослых, а поэтому опасность отравления больше. Кроме того, у детей до 2—3 лет труднее судить о тяжести и начале интоксикации, так как у них брадикардии от терапевтических доз нет, ее появление свидетельствует об уже начавшейся интоксикации.

Эпидемиология отравлений сердечными гликозидами

Острые отравления сердечными гликозидами у детей разделяют на случайные проглатывания таблеток, поедание ягод майского ландыша, листьев рододендрона, олеандра и суицидальные. Ятрогенные отравления возникают вследствие передозировки во время лечения этими препаратами. Казуистикой следует считать отравления препаратами китайской медицины, которые содержат буфотоксин (секрет кожных желез жаб), тем не менее случаи острых отравлений от применения этих препаратов в некоторых частях света зарегистрированы (Американская академия клинической токсикологии).

При суицидальных отравлениях летальность, по данным ряда авторов, достигает 13% (Taboulet P. et al., 1993), основной ее причиной являются желудочковые аритмии (65%), нарушения проводимости и асистолия (35%). Большинство смертей

наступает в первые сутки от момента отравления, однако интоксикации дигитоксином сопровождаются развитием смертельных (резистентных к лечению) аритмий и спустя 5 суток от момента его приема (Taboulet P. et al., 1993).

В связи с широким применением сердечных гликозидов в клинической практике, особенностью действия этих препаратов и частыми отравлениями (гликозиды входят в перечень 10 наиболее часто вызывающих отравления у детей препаратов) вопросам эпидемиологии отравлений гликозидами, выяснению факторов риска и определению корреляции между этими факторами и прогнозом заболевания посвящено большое количество исследований. Наиболее крупные клинко-эпидемиологические исследования, представленные в работах французских (Bismuth C. et al., 1973; Dally S. et al., 1981;

Taboulet P. et al., 1993) и американских авторов (Ellenhorn M. et al., 1988; Goldfrank L. et al., 1994), позволили выделить 4 прогностически неблагоприятных фактора при острых отравлениях сердечными гликозидами у подростков старшего возраста и взрослых:

- пол больных (отравления у мальчиков и мужчин более серьезные, чем у девочек и женщин);
- преморбидный фон (болезни органов сердечно-сосудистой системы);
- блоки проведения высокой локализации;
- концентрация K^+ в плазме более 5,5 мэкв/л

В результате этих исследований было установлено: отсутствие корреляции между разви-

тием ретростерных желудочковых экстрасистол и неблагоприятным прогнозом острого отравления и высокая степень корреляции между выраженной брадикардией (ЧСС менее 40), рефрактерной к действию атропина, и возникновением фибрилляции желудочков и асистолии (Taboulet P. et al., 1993)

На наш взгляд, эти данные имеют принципиально важное значение в процессе мониторингового наблюдения за детьми, отравившимися сердечными гликозидами

Причиной смерти при отравлениях сердечными гликозидами являются фибрилляция желудочков и асистолия, инфаркт кишечника ишемического типа, нарушение мозгового кровообращения.

Фармакокинетика

Фармакокинетика СГ, как и других лекарственных средств, в значительной степени зависит

от интенсивности поляризации их молекул, определяющей растворимость в воде и липидах. Чем

Таблица 5

Фармакокинетика дигоксина и дигитоксина

Показатель	Дигоксин	Дигитоксин
биодоступность при приеме внутрь (Г) (%)	70	более 90
выведение с мочой (%)	60	32
связь с белками плазмы (%)	25 (снижена при уремии)	97
общий клиренс (мл/кг/мин)	0,88 (увеличен у новорожденных, при тиреотоксикозе, при беременности; снижен при гипотиреозе)	0,055 (увеличен у детей, при нефротическом синдроме)
объем распределения (Vd л/кг)	3—6 у взрослых; 16 у новорожденных, 10 у детей раннего возраста, 4 у взрослых с почечной недостаточностью (снижен при гипотиреозе, увеличен при тиреотоксикозе)	0,54 (увеличен у детей)
период полувыведения (T _{0,5})	35 часов (снижен при тиреотоксикозе, увеличен при уремии, ожирении)	60 дней (снижен при нефротическом синдроме, меняется с возрастом)
эффективная терапевтическая концентрация в плазме (по инотропному эффекту)	более 0,8 нг/мл	более 10 нг/мл
токсическая концентрация в плазме (аритмогенная концентрация)	от 1,7 до 3,3 нг/мл (увеличена у детей)	20—48 нг/мл
энтерогепатическая циркуляция	умеренная	выраженная
Дозы	Дети: Доза насыщ.: 12—30 мкг/кг Поддержив. доза: 3,6—10 мкг/кг Взрослые:	Дети: Доза насыщ.: 25—35 мкг/кг Поддержив. доза: 2,5—3,5 мкг/кг
суточная (внутрь)	0,125—0,5 мг	
суточная (в вену)	0,25 мг	
начало действия (внутрь)	1,5—6 часов	1—1,5 ч
начало действия (в вену)	5—30 минут	60—90 мин
максимум действия (внутрь)	4—6 часов	до 2 ч и более
максимум действия (в вену)	1,5—3 часа	3—6 ч
максимальная концентрация в плазме (ч)	1	1,5—2,5

меньше поляризация, тем лучше усваивается и растворяется в липидах. По степени растворимости в них сердечные гликозиды можно расположить в следующем порядке: дигитоксин > ксерин и адонитоксин (содержащиеся в адонизиде) > ме-
дилазид (β -метилдигоксин) > дигоксин > целанид > строфантин > конваллятоксин (содержащийся в коргликоне). В таблице сопоставлены фармакокинетические показатели целанида и дигитоксина.

Всасывание жирорастворимых СГ (например, дигитоксина, адонитоксина, цимарина, медилазида) из желудочно-кишечного тракта происходит достаточно полно (на 60—100%) и сравнительно быстро (максимальная концентрация в плазме крови возникает через 45—60 минут). Элиминация жирорастворимых СГ осуществляется главным образом печенью, а водо-

Механизм токсического действия

Механизм токсического действия СГ связан с сильным (примерно на 60% и более) угнетением функции мембранной Na^+/K^+ -АТФ-азы в сердце, мозге и других органах. Это может быть следствием либо прямого связывания с альфа субъединицей рецептора, либо следствием аллостерического взаимодействия с фосфолипидами клеточной мембраны, окружающей рецептор.

Тормозя активность Na^+/K^+ -насоса в сердце, токсические дозы сердечных гликозидов нарушают этим удаление из клетки Na^+ , попавшего в нее в процессе возбуждения, и возврат K^+ , вышедшего из клетки в момент реполяризации ее мембраны (см. том 1, гл. 3).

Развивается гипокалигестия, и без того имеющая место при сердечной недостаточности (60—80 мг на 100 г ткани миокарда при норме 200—250 мг), как следствие возникновения гиперальдостеронизма. Гипокалигестия приводит к снижению поляризации клеточной мембраны (этому способствует и задержка Na^+ внутри клетки). Так как потенциал покоя оказывается ниже нормы, то во время возбуждения и амплитуда потенциала действия снижена, поэтому нарушается процесс сопряжения изменений потенциала действия мембраны с сокращением миофибрилл. Гипокалигестия отрицательно сказывается на синтетических процессах в миокарде: снижается образование гликогена, АТФ, белка. Наконец, часть отсутствующих ионов калия замещается ионами водорода, в результате развивается внутриклеточный ацидоз, сопровождаемый внеклеточным алкалозом. Все эти явления ведут к постепенно нарастающей слабости сократительной деятельности сердца — гипосистолии.

[illegible]

Мембранная Na^+/K^+ -АТФ-аза различных клеток в сердце имеет неодинаковое сродство к гликозидам. Причем АТФ-аза клеточных мембран проводящей системы сердца в 2,5 раза чувствительнее, чем соответствующий энзим миоцитов миокарда. Это обстоятельство является причиной того, что первыми симптомами интоксикации СГ могут быть нарушения проводимости (отрицательное дромотропное действие), то есть возникновение различных форм блоков проведения возбуждения. Особенно интенсивно при интоксикации гликозидами нарушено проведение в атриовентрикулярном узле, что является следствием повышения активности блуждающего нерва. Этому способствует облегчение освобождения ацетилхолина большими концентрациями сердечных гликозидов. Кроме того, СГ из-за ингибции Na^+/K^+ -АТФ-азы увеличивают в биомембранах соотношения Na^+/K^+ , что способствует поступлению Ca^{+2} в клетки в обмен на Na^+ . В результате в некоторых клетках, в частности в волокнах Пуркинье, появляется спонтанная деполяризация (характерная для автоматически функционирующих Р-клеток синусового узла). Это и объясняет появление эктопических очагов возбуждения в желудочках, экстрасистол (батмотрпное действие). Их развитию способствует брадикардия и снижение потенциала действия в клетках узла и распространение его с декрементом, что позволяет медленно развивающейся спонтанной деполяризации в волокнах Пуркинье достичь порогового уровня, приводящего к возникновению потенциала действия, распространяющегося на соседние мышечные волокна, что приводит к развитию желудочковых экстрасистол.

Токсические дозы СГ снижают энергетические ресурсы миокарда (отчасти из-за дефицита K^+ в клетке), что нарушает удаление из кардиомиоцитов Ca^{+2} в период диастолы (после завершения систолы) как путем экстррузии (выталкивания) через кальциевые каналы в клеточной мембране, так и путем депонирования в клетке. В результате уменьшения расслабления миофибрилл — возникает гиподиастолия.

Кроме того, избыточная концентрация свободного Ca^{++} внутри клетки приводит к освобождению различных протеолитических ферментов из лизосом, вызывающих структурные повреждения клеток и возникновение очагов некроза, что является одной из причин гипосистолии. Гиподиастолия и гипосистолия нарушают процесс изгнания крови из полостей желудочков, уменьшается ударный объем крови (сердечный выброс), возрастает конечное диастолическое давление. В результате нарушается кровоток под эндокардом, что усугубляет ишемию миокарда. Частота сокращений не возрастает, так как повышена активность блуждающего нерва, и не компенсирует снижения сердечного выброса, как при сердечной недостаточности, в результате снижается минутный объем крови.

Проникая в мозг, СГ взаимодействуют с Na^+/K^+ -АТФ-азой на поверхности нейронов и окончаний их аксонов и тем самым изменяют активность нейромедиаторов и условия функционирования нейронов (Михайлов И. Б., 1991).

Влияние СГ на ЦНС обуславливает возникновение не только нервно-психических нарушений при интоксикации ими, но и возникновение кардиальных, диспептических, зрительных нарушений.

Большие дозы СГ оказывают выраженное влияние и на периферическую нервную систему. Известно, что эти препараты повышают активность парасимпатической системы (особенно блуждающего нерва), являющуюся следствием повышения функции ее центров, и большего освобождения ацетилхолина из окончаний холинергических нервов в сердце, и усиления рефлекса с баро- и хеморецепторов. Это приводит к резкой брадикардии, нарушению проводимости, атриовентрикулярным блокам разной степени, остановке сердца. Введение больших доз СГ значительно увеличивает активность симпатических нервных волокон, отчасти из-за повышения в вегетативных симпатических ганглиях активности ацетилхолина, стимулирующего адренергические нейроны. К тому же токсические концентрации гликозидов, интенсивно ингибируя Na^+/K^+ -АТФ-азу, снижают

образование энергии, необходимой для сохранения медиатора в везикулах, в результате происходит освобождение норадреналина и нарушение возврата катехоламинов в пресинаптические окончания и во вненейрональные ткани.

Известно, что повышенное освобождение катехоламинов усиливает влияние токсических доз СГ на спонтанную деполяризацию, способствуя ее возникновению в проводящей системе сердца, что приводит к возникновению фибрилляции желудочков. Катехоламины вызывают нарушения кровообращения.

И наконец, важное значение имеет способность токсических доз СГ угнетать Na^+/K^+ -АТФ-азу и в скелетных мышцах. При этом нарушается возврат калия в клетку, поэтому увеличивается уровень внеклеточного калия, что может привести к опасной гиперкалиемии, вызывающей нарушение сердечной деятельности.

Суммируя перечисленные изменения, можно заключить, что токсические дозы сердечных гликозидов вызывают нарушение ритма сердца и изменение в других ФУС путем прямого и непрямого действия.

Прямое действие:

- ингибирование активного насоса (Na^+/K^+ -АТФ-азы, выводящей за один цикл 2 иона калия в обмен на 3 иона натрия), создающее гиперкалиемию и гипернатригистию.

Непрямое действие:

- гиперкалиемия и гипернатригистия нарушают пассивный $Na^+ - Ca^{++}$ перенос (обмен 1 иона кальция на 3 иона натрия) и создают условия для возникновения гиперкальцигистии; тормозят выведение ионов водорода из клетки (угнетая перенос $K^+ - H^+$, обмен одного иона водорода на один ион калия), чем вызывают развитие внутриклеточного ацидоза, гипокалигистию и усугубление гиперкалиемии;
- повышает активность холинергической и адренергической иннервации сердца.

В результате такого действия могут возникать практически любые нарушения ритма сердца при отравлении сердечными гликозидами (Smith et al., 1988; Taboulet P. et al., 1993; Goldfrank L. et al., 1994), равно как и при лечении гликозидной интоксикации синтопными средствами симптоматической терапии. Классически описанный «дигоксиновый» ритм возникает только на определенном временном этапе и чаще всего в результате передозировки во время дигитализации. Его происхождение зависит от совокупности перечисленных нарушений (усиление тонуса вагуса и

угнетение
ся синус
блокада
ритмам
ние). Де
кард осу

Симп
СГ, усло
альные

К ка
(51—90
димости
ти миок
дикарди

Ино
гликози
ных эф
являют
внекард
ниже).
всего с
спустя
Описан
наруше
после
Все ж
призна
дами я
прием
этих п

Функ
возбу
пров
авто
пери
+ увел

По
Ст
И.
Д
А
Д

угнетение мембранных насосов) и проявляется синусовой брадикардией, межпредсердными блокадами, А-V блокадами и замещающими ритмами (Афонин Н. В., 1993, устное сообщение). Действие сердечных гликозидов на миокард осуществляется неравномерно и зависит,

вероятно, от врожденной иннервации различных отделов сердца (см табл 6)

Сердечные гликозиды отличаются друг от друга по выраженности положительного инотропного и отрицательного хронотропного эффектов (см табл 7)

Клиническая картина отравления

Симптомы, возникающие при интоксикации СГ, условно делят на кардиальные и внекардиальные (Азизова С. С. и др., 1992).

К кардиальным проявлениям интоксикации (51—90%) относятся нарушения ритма, проводимости и снижение сократительной способности миокарда, что чаще всего проявляется брадикардией и экстрасистолью

Иногда, после приема токсической дозы гликозидов внутрь, первоначально кардиальных эффектов не наблюдают. Больные предъявляют жалобы, обусловленные в основном внекардиальным действием гликозидов (см. ниже). Сердечно-сосудистые нарушения чаще всего отсрочены во времени и развиваются спустя 6 и более часов после приема яда. Описаны более поздние сроки возникновения нарушений ритма сердца, через 12—24 ч после приема яда (Фогельсон Л. И., 1957). Все же следует отметить, что клинические признаки интоксикации сердечными гликозидами являются дозо-зависимыми, поэтому при приеме сверхвысоких (гипертоксических) доз этих препаратов кардиальные симптомы от-

равления являются главными и доминирующими. Эти же симптомы формируются первыми и у лиц с преморбидным фоном. Таким образом, отравления умеренно токсическими дозами, в ранней токсикогенной фазе, проявляются внекардиальными признаками интоксикации, а отравления гипертоксическими дозами сопровождаются развитием кардиальных симптомов интоксикации

При отравлениях легкой степени больные предъявляют жалобы на слабость, тошноту, изменения цветоощущения (краски Ван Гога), диплопию, боли в животе, жидкий стул и неприятные ощущения в области сердца. При осмотре отмечают умеренно влажную кожу нормальной окраски, наличие перистальтики кишечника, пульс ритмичный, хорошего наполнения. ЧСС варьирует с тенденцией к брадикардии. ЧД находятся в пределах нормы, тоны сердца звучные, зрачки не изменены. Живот мягкий, при пальпации может быть болезненным в проекциях тонкого кишечника. Патологические рефлексy не определяются. Температура тела нормальная.

Таблица 6

Последствия токсического действия сердечных гликозидов на функции сердца

Функции сердца	Предсердия и желудочки	А-V соединение	Изменения ЭКГ
возбудимость	+		экстрасистолы, тахикардии (любые)
проводимость	-	-	увеличение интервала P-Q, S-A блок, A-V блок
автоматизм	+	-	экстрасистолы, тахикардии
период рефрактерности	-	+	увеличение интервала P-Q, A-V блок, уменьшение интервала Q-Тист.

+ увеличение; — снижение

Таблица 7

Распределение сердечных гликозидов в порядке убывания степени выраженности положительного инотропного и отрицательного хронотропного эффектов

Положительный инотропный эффект	Отрицательный хронотропный эффект
Стрифантин	Дигитоксин
Изоланид	Ацедоксин
Дигоксин	Дигоксин
Ацедоксин	Изоланид
Дигитоксин	Стрифантин

При оценке гемодинамики методом реографии тела обнаруживают увеличение ОПС, в том числе сосудов кишечника и миокарда, что объясняет последующее возникновение инфарктов этих органов, особенно частых при сопутствующей брадикардии (Hoffman B. et al., 1985).

Отравления средней степени вызывают более выраженные субъективные нарушения: больные жалуются на головную боль, могут быть дезориентированы, могут возникать эпизодические галлюцинаторные нарушения, рвота, не приносящая облегчения, боли в животе, перебои в сердце. Сохраняются нарушения цветощущения. При осмотре — гипергидроз, бледность кожных покровов, перистальтика кишечника сохранена, ЧСС смещается в сторону брадикардии, АД снижается до 90/40 мм рт. ст. и ниже.

Тяжелые отравления обусловлены глубиной нарушения деятельности сердца, от которой зависит тяжесть и прогноз интоксикации в целом.

Сочетанные нарушения ритма (*прогрессирующая брадиаритмия с желудочковыми экстрасистолами, блоки проведения 2-ой и более высокой степени и т.д.*), обусловленные прямым действием (блокадой Na^+/K^+ -АТФ-азы) и *непрямым вагомиметическим* действием, — приводят к развитию кардиогенного шока, синдрома малого сердечного выброса, гипотензии, нарушению мозгового кровотока.

Изложенная последовательность интоксикации сердечными гликозидами не является абсолютной, частота возникновения симптомов зависит от исходного состояния сердечно-сосудистой системы, от наличия других препаратов, принятых совместно с гликозидами. У 10—15% больных развитие эктопии может быть первым признаком отравления этими препаратами (Goldfrank L. et al., 1994).

Изменения ЭКГ

В нормальных условиях направление комплекса QRS, сегмента S-T и зубца Т одинаковое и отражает процессы возникновения возбуждения и его прекращения, неодинаковые по скорости в различных частях стенки желудочков. При уменьшении электрической систолы происходит выравнивание процессов возбуждения и его прекращения, в результате чего сегмент S-T и зубец Т меняют направление противоположно направлению комплекса QRS. Таким образом, под влиянием сердечных гликозидов происходит дизаксия векторов деполяризации (комплекса QRS) и реполяризации (интервала ST-T).

Первоначально возникает уплощение зубца Т, постепенно нисходящее до изолинии и ниже,

депрессия сегмента S-T, образуется характерный «ковш». При нормальном и правом типе ЭКГ изменения сегментов S-T и зубца Т наиболее отчетливо выражены во 2-ом и 3-ем отведениях; при левом типе в 1-ом и 2-ом отведениях.

В дальнейшем происходят изменения предсердного зубца Р. Зубец Р может уплощаться, быть двухфазным или становиться отрицательным. Эти изменения в наибольшей степени выражены в 3-ем отведении. При тяжелой интоксикации интервал P-Q увеличивается, формируется A-V блок первой степени, что отражает не только вагусное действие гликозидов, но и их прямое токсическое действие на мембранные насосы проводящей системы сердца. Поэтому атропин вызывает только частичное укорочение интервала P-Q (поэтому при интоксикации сердечными гликозидами не имеет смысла вводить атропин в больших дозах). Комплекс QRS обычно не изменен.

При тяжелых отравлениях, которые сопровождаются выраженным угнетением Na^+/K^+ -АТФ-азы, формируются более глубокие блоки проведения в виде продольных блокад и поперечных блокад 2-ой и 3-ей степени. Возникает электрическая нестабильность желудочков. Увеличение внутриклеточной концентрации кальция является пусковым моментом возникновения желудочковых аритмий. Тем не менее считают, что развитие эктопии по типу бигеминии (когда за каждым нормальным возбуждением следует экстрасистола) не свидетельствует о неблагоприятном прогнозе (Dally S. et al., 1981).

При исходно здоровом сердце гликозиды вызывают смещение сегмента S-T книзу, при наличии поражений миокарда, предшествующих отравлению, сегмент S-T принимает форму дуги, изогнутой кверху.

Однако следует подчеркнуть, что появление желудочковых экстрасистол при дигиталисной интоксикации свидетельствует о тяжелом отравлении, так как экстрасистолы являются предвестниками желудочковой тахикардии и фибрилляции.

Появление желудочковой тахикардии и фибрилляции у отравленных прогностически крайне неблагоприятно, летальность в таких случаях колеблется от 68 до 100%.

К *внекардиальным симптомам интоксикации* относятся: 1) диспептические (73—90%): потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, боли в животе; 2) неврологические (30—90%): утомление, головная боль, мышечная слабость, расстройство зрения (извращения цветового зрения, фотофобия, ослабление остроты зрения, диплопия, мидриаз, экзофтальм, иногда нис-

тагм, парезы парацентральной зрительной пирамиды (парезы конвергенции, конвергенция), слезотечение; 3) смешанные: встречающиеся аллергические реакции, бронхоспазм и др.

Все отравления у детей следуют той же схеме, но опасны и для взрослых. В части отравления синтетическими средствами, дигитоксинами, дигиталином, к которым относятся все препараты, содержащие гликозиды, следует отметить, что анимации и др. может возникнуть за:

- сердечные
- артериальные
- методы
- состояния
- зивным
- кардиоп

Время жизни определяется титром яда и тяжестью отравления.

При отравлении кардиальными средствами его

Клинически
признаки с

Популяция

Жалобы п

Симптомы
обследования

Уровень п

Уровень д
(или дру

тагм, парезы глазных мышц, центральные и парацентральные скотомы, умеренный конъюнктивит), страх, бред, галлюцинации, судороги; 3) смешанные симптомы (37%). 4) редко встречающиеся симптомы: тромбоцитопения, аллергический васкулит, гинекомастия, бронхоспазм и др.

Все отравления сердечными гликозидами у детей следует относить к разряду тяжелых и опасных интоксикаций, поскольку в большей части отравлений не известен токсикант (дигоксин, дигитоксин, лантозид или кардиотоксические средства других групп), принятая его доза и время экспозиции. Поэтому любой ребенок с первичным диагнозом «отравление сердечными гликозидами» (а также противоаритмическими средствами) должен находиться в отделении реанимации или в том отделении, где существует возможность проводить мониторинг наблюдение за:

- сердечным ритмом;
- артериальным давлением (неинвазивными методами);
- состоянием гемодинамики, также неинвазивными методами (например, методом эхокардиографии).

Время наблюдения в отделении реанимации определяется показателями фармакокинетики яда (см. выше) и тяжестью состояния больного.

При отравлении сердечными гликозидами кардиальные симптомы интоксикации определяют его прогноз и, соответственно, тактику

лечебных мероприятий. Экстракардиальные симптомы имеют второстепенное значение и скорее важны для дифференциальной диагностики.

Таким образом, состояние гемодинамики является тем критерием, на основании которого целесообразно разделять острые отравления сердечными гликозидами по степеням тяжести.

1. Легкая степень отравления: без нарушений гемодинамики. УО, МОК, АД не снижены (синусовая брадикардия, аритмия и другие нарушения на состояние гемодинамики не влияют).

2. Средняя степень отравления: определяется гипотония, снижение УО, снижение МОК (брадикардия, аритмия и другие кардиальные нарушения сопровождаются компретацией системной гемодинамики).

3. Тяжелая степень отравления терминальные расстройства гемодинамики и снижение мозгового кровотока (желудочковая тахикардия, фибрилляция, полная А-V блокада, с олиго- и тахисистолическими приступами синдрома Морганьи-Адамса-Стокса, который вызывает острые нарушения гемодинамики, требующие сердечно-легочной реанимации).

Подобное разделение больных определяет врачебную тактику при отравлениях сердечными гликозидами: больные с отравлением I-ой степени нуждаются в мониторинг наблюдении и минимальном фармакотерапевтическом воздействии, при второй степени тяжести необходима специфическая интенсивная тера-

Таблица 8

Различия между острым и хроническим отравлением сердечными гликозидами детей и взрослых

Клинические и лабораторные признаки отравления	Острое отравление	Хроническое отравление
Популяция больных	Часто дети без предшествующей патологии сердца	Больные с различной патологией сердечно-сосудистой системы. Часто симптомы отравления могут быть сходными с симптомами заболевания, по поводу которого назначены гликозиды
Жалобы при поступлении	Тошнота, рвота, пинос	Анорексия, тошнота, рвота, общая слабость, сонливость, парестезии в конечностях, дезориентация, делирий, судороги (редко), нарушение цветотьющения
Симптомы при объективном обследовании	«Холинергический синдром» На ЭКГ суправентрикулярный ритм с блоками проведения, брадикардия	Все типы аритмий, наиболее частые и опасные: узловая тахикардия, предсердная тахикардия с А-V диссоциацией, желудочковая тахикардия
Уровень калия плазмы	Нормальный (повышен)	Нормальный (снижен) зависит от сопутствующей терапии, предшествовавшей передозировке
Уровень дигоксина (или другого гликозида)	Высокий, коррелирует с гиперкалиемией и частотой возникновения аритмий	На уровне верхней границы терапевтических концентраций

пия, при 3-ей степени — сердечно-легочная реанимация.

Для проведения лечения, интерпретации лабораторных данных и прогноза отравления в

целом существенное значение имеет тип интоксикации гликозидами. В табл. 8 представлены различия острого и хронического отравления сердечными гликозидами.

Лабораторные, функциональные и химико-токсикологические исследования

Лабораторные и инструментальные исследования включают клинический анализ крови и мочи, ЭКГ мониторинг, контроль диуреза, гемодинамики, КОС и электролитов плазмы (гиперкалиемия!), уровня креатинина и, если позволяют условия лаборатории, уровня магния плазмы. Целесообразным следует считать мониторингирование по методу Холтера, особенно при отравлении препаратами длительного действия. Гипокалиемия не характерна для отравлений сердечными гликозидами. Необходимо помнить, что лечебные мероприятия (гемодилюция, форсированный диурез, гемодиализ), назначение лекарственных препаратов (растворов калия, калийсберегающих мочегонных, гормональных, НПВС, блокаторов ангиотензинпревращающего фермента) и некоторые патологические состояния (нарушения КОС, гемодинамики, синдром позиционного сдавления, недостаточность надпочечников, почечная недостаточность и др.) влияют на концентрацию калия в плазме и могут приводить к неправильной интерпретации лабораторных данных.

Химико-токсикологическое исследование является крайне важным в совокупности с другими лабораторными и клиническими данными. Так, выраженный токсический эффект дигокси-

на может развиваться при его концентрации в плазме ниже 2 нг/мл, если есть сопутствующая болезнь сердца, гиперкалиемия или нарушение КОС. Необходимо помнить и о том, что у некоторых больных могут быть получены ложноположительные результаты этого исследования, т. к. ряд препаратов (верошпирон, хинидин, верапамил, фаб-фрагменты) и состояний (гипербилирубинемия, беременность, почечная недостаточность) способны влиять на фармакокинетику сердечных гликозидов. Также следует отметить, что у 60% больных имеется эндогенный дигоксиноподобный фактор, концентрация которого способна изменить истинное значение экзогенного яда (Goldfrank L. et al., 1994). Оптимальным вариантом ХТИ следует считать радиоиммунный метод на приборе ТДХ. При любом методе определения следует помнить, что реальная концентрация гликозидов (свободной фракции) устанавливается после их перераспределения между центральной камерой и тканями, т. е. после 4—6 ч экспозиции!

В целом, развитая острая интоксикация сердечными гликозидами (дигоксином) всегда определяется при уровне яда в крови более 10 нг/мл, хроническая интоксикация — при уровне яда в крови от 2,0 до 3,0 нг/мл.

Дифференциальная диагностика

Ее проводят с отравлениями другими «хронегативными» ядами: противоаритмическими

препаратами, тяжелыми отравлениями «черным героином», ФОС.

Лечение

Принципы лечения включают:

1. Стабилизацию состояния больного (нормализация дыхания, ритма сердца, гемодинамики).

2. Удаление невсосавшегося яда.

3. Удаление всосавшегося яда.

3.1. Увеличение экскреции.

3.2. Связывание яда антидотами.

3.3. Вытеснение гликозидов из связи с тканями.

4. Устранение гиперкалиемии.

5. Проведение гемодилюции, нормализация КОС и электролитного состава, мониторингирование показателей гемодинамики и ритма сердца в течение 12—24 ч после поступления в стационар.

При отравлении сердечными гликозидами в состав мероприятий по стабилизации состояния больного входят экстренная детоксикация фаб-фрагментами или постановка водителя ритма (см. ниже). При отравлениях легкой и средней степеней тяжести необходимо провести промывание желудка. Наиболее частыми являются отравления дигоксином и дигитоксиком — гликозидами, длительно циркулирующими в enteroгепатическом цикле, поэтому промывание желудка целесообразно проводить при любых сроках поступления больных в стационар. Помимо активированного угля (или других энтеросорбентов), которые обычно назначают многократно, из расчета 1 г/кг массы

тела каждые 2—4 ч, целесообразно назначать слабительные в виде сульфата магния. Другие слабительные (карловарскую соль, английскую соль) назначать не рекомендуют, т.к. эти соединения могут «маскировать» электролитные нарушения, создавая трудности в их последующей нормализации. Некоторые авторы рекомендуют назначать вещества, связывающие сердечные гликозиды в желудке: раствор танина, холестирамин, холестипол, однако клиническая ценность этих методов не доказана (Taboulet P. et al., 1993). Промывание желудка должно проводиться при отсутствии у больного жизнеопасных нарушений ритма сердца, т.к. сама процедура промывания может вызывать вагусное действие, провоцировать развитие брадикардии, фибрилляции желудочков и асистолии, особенно у детей. Если рвота мешает промыванию желудка и введению сорбентов, следует назначить ондансетрон (зофран) для ее профилактики. При отсутствии последнего назначают метоклопрамид (см. том I, раздел «Антагонисты и антидоты»).

Одновременно с перечисленными выше мероприятиями назначают унитиол (или специфические антитела), связывающие гликозиды, попавшие в кровь (см. ниже).

Унитиол вводят внутримышечно из расчета 1 мл 5% раствора на 10 кг массы тела больного: в первые 2 дня — 3 раза в сутки, затем 1—2 раза в сутки. Препарат своими сульфгидрильными группами связывает СГ, ускоряя их выведение почками.

В качестве противоядий при интоксикации СГ можно назначить трилон Б или натрия цитрат, связывающие кальций и снижающие его содержание в плазме и миокарде. Кальций, оказывая тормозящее влияние на мембранную Na^+/K^+ -АТФ-азу, является синергистом токсических доз СГ. Натрия цитрат вводят через рот в виде 2% раствора по 20—50 мл (внутривенное введение в настоящее время не применяют). Трилон Б назначают только внутривенно капельно в дозе 70 мкг/кг в 5% растворе глюкозы (в течение 3—4 часов). Натрия цитрат и трилон Б могут быстро ликвидировать токсические эффекты СГ, но назначать их надо под мониторным контролем ЭКГ, уровня кальция в крови (при тяжелой гипокальциемии больному угрожает тетания) и гемокоагуляции.

Проведение форсированного диуреза, гемосорбции и гемодиализа большинство авторов считают малоэффективными процедурами (см. фармакокинетику СГ). При отравлении дигоксином, с экспозицией более 4—6 ч только 1% вещества находится в плазме

крови, и около 25% яда связано с белками плазмы.

Коррекция метаболических нарушений и аритмий

Как уже сказано, токсические дозы СГ выраженно угнетают Na^+/K^+ -АТФ-азу не только в миокарде, но и в других тканях (в частности, в скелетных мышцах), нарушая возврат калия в клетку и тем самым увеличивая уровень внеклеточного калия, что может привести к опасной гиперкалиемии (выше 5 мэкв/л). Поэтому к использованию солей калия для борьбы с тяжелыми отравлениями гликозидами, когда можно ожидать гиперкалиемию, должно быть осторожное отношение. В этих случаях ценно применение разных сочетаний инсулина с глюкозой и солями магния.

Инсулин и магний увеличивают поступление калия в клетки, этим они и нормализуют его внутриклеточную концентрацию, и устраняют гиперкалиемию. Аналогичный эффект вызывает натрия гидрокарбонат, вводимый внутривенно капельно в дозе 1—2 мэкв/кг. В клетке калий связывается с вновь синтезированным из глюкозы гликогеном (на 1 г последнего расходуется 13 мг калия). Кроме того, для устранения гиперкалиемии целесообразно проводить форсированный диурез, гемодиализ или заменное переливание крови.

По мнению Bismuth С. с соавт. (1973), уровень калия в плазме имеет большее клинико-диагностическое и прогностическое значение, чем ЭКГ и концентрация гликозидов в плазме. Гиперкалиемия угнетает проводимость в сердце, усугубляет блоки проведения и приводит к развитию брадидизритмий. Коррекцию гиперкалиемии следует проводить любым способом: назначением глюкозы и инсулина, стимуляцией диареи, мочегонными препаратами, однако существует важная последовательность проведения этих мероприятий, которая связана с проявлением кардинальных нарушений, вызванных сердечными гликозидами:

— к мероприятиям первой очереди относят внутривенную инфузию: инсулина в дозе 0,1 ед/(кг·час), глюкозы 0,5 г/(кг·час) и натрия гидрокарбоната 1 мэкв/(кг·час). Эти влияния проводят одновременно с мерами по стабилизации состояния больного.

— мероприятия второй очереди проводят только после стабилизации состояния сердечного ритма и гемодинамики. К ним относят: стимуляцию диареи путем назначения сульфата магния внутрь, проведение гемодилюции с назначением салуретиков (лазикса). К назначе-

нию последних следует относиться крайне осторожно, так как салуретики снижают артериальное давление, выводят ионы магния (помимо натрия и калия) и могут провоцировать развитие аритмии в условиях отравления сердечными гликозидами. Лазикс вызывает развитие гипохлоремического алкалоза.

Гиперкалиемию более 5,5 мэкв/л, резистентную к лечению инсулином, считают прогностически неблагоприятной. Это состояние является показанием для немедленного назначения антител (если они доступны) и для проведения гемодиализа.

Необходимо обратить особое внимание на следующий факт. Если при любых других состояниях, сопровождающихся развитием гиперкалиемии, назначение хлорида кальция является показанным (см. раздел «Отравления калием»), то при интоксикации гликозидами это назначение смертельно, т. к. оно вызовет развитие фибрилляции желудочков, даже без предшествующих нарушений ритма.

При отравлении гликозидами встречается и гипокалиемия, чаще при интоксикации на фоне длительного приема мочегонных препаратов. Гипокалиемия повышает чувствительность миокарда к токсическому действию гликозидов, приводя к нарушению автоматизма и к развитию брадидизритмий. Гипокалиемия сопровождается также нарушением моторики ЖКТ, гипотонией, гипотензией и метаболическим алкалозом. При гипокалиемии проводят осторожное назначение препаратов калия: раствор хлорида калия не должен быть больше 0,5%, вводят его в 10% растворе глюкозы, в вену со скоростью 1,5—2,5 мэкв/мин. При ацидозе (газовом, метаболическом) поступление K^+ в клетку снижено, поэтому перед назначением K^+ следует устранить ацидоз натрия гидрокарбонатом или гипервентиляцией. Аспарагинаты калия и магния (панангин, аспаркам) способны быстрее проникать в клетку, поэтому назначение этих препаратов для лечения гипокалиемии предпочтительнее, чем назначение калия хлорида.

Гипомагниемия также повышает чувствительность миокарда к действию сердечных гликозидов. Считают, что некорректируемый дефицит калия, проведенный с расчетом количества калий-содержащих препаратов, обусловлен сопутствующей гипомагниемией. Более того, у детей с гипомагниемией и гипокалиемией обычные терапевтические уровни гликозидов в плазме способны вызвать интоксикацию. Гипомагниемия устраняют назначением аспарагината, сульфата или аскорбината магния в вену медленно, в дозе 30 мг/(кг·час). Вводят их капельно, медленно, в большом разведении,

1—2 раза в сутки, под контролем ЭКГ и ионнограммы.

Препараты магния противопоказаны при брадикардии и А-V блоке.

При всех типах брадикардий вводят атропин: взрослым в дозе 0,01 мг/кг, детям — в возрастных дозах. Бета-адреномиметики (адреналин, изадрин, орципреналин и пр.) противопоказаны, так как они способны вызвать фибрилляцию желудочков.

При отсутствии антител препаратами выбора для лечения желудочковых экстрасистол являются дифенин и лидокаин. Они снижают автоматизм желудочков без замедления проводимости А-V соединения. Дифенин, в отличие от лидокаина, не снижает сократительной способности миокарда, не усугубляет блоки проведения и эффективен при суправентрикулярной тахикардии, хотя его противоаритмический эффект невелик. Но дифенин уменьшает влияние сердечных гликозидов на ЦНС, что уменьшает их токсическое действие и на нервную систему, и вторично на сердце.

При мерцании предсердий оба препарата не эффективны.

Натриевую соль дифенина вводят внутривенно медленно со скоростью 1 мг/(кг·мин), из расчета 2—6 мг/кг, после чего больных переводят на поддерживающую дозу препарата (4—7 мг/(кг·сутки)).

Есть сведения, что дифенин вытесняет гликозиды из их связи с белками тканей, и полагают, что он способен увеличивать эффективность экстракорпоральной детоксикации. Однако последнее положение нуждается в дополнительном исследовании.

Следует помнить, что при гипокалиемии (ниже 3 ммоль/л) эффективность дифенина снижается.

Лидокаин назначают в вену болюсом из расчета 1 мг/кг с последующим введением препарата по 0,5—0,75 мг/кг каждые 5 мин до получения эффекта, или в суммарной дозе до 5 мг/кг. После введения болюса, при наличии положительного эффекта, препарат назначают в поддерживающих дозах из расчета 10—15 мкг/(кг·мин), при этом мониторингирование ЭКГ обязательно. Следует помнить, что лидокаин несовместим со щелочными растворами, цефалоспоридами, дифенином, и его введение может сопровождаться собственными токсическими эффектами (депрессия ЦНС, судороги, увеличение интервала P-R, комплекса QRS, укорочение Q-T).

Внутривенная инфузия Fab фрагментов антител широко применяется за рубежом и, как правило, способствует полному восстановлению синусового ритма, устранению общих явлений интоксикации и быстрой (через 1—3 часа) нор-

мализации крови.

Показан — жизнь сердечным мии (желуд синусовая рактерная дения 2-ой лее 5,5 мэкв ный шок;

— пот сердечным

Дозы

Число таблеток мг дигоксина
5
10
25
50
75
100
150

Опреде
ме крове

Доза F

Насыщ

Насыщ

Ис

антите

в орга

ки, с

отлич

Fab

способ

а от

стvue

ми с

новен

ций.

О

мализации содержания гликозидов в плазме крови.

Показания к назначению Fab-фрагментов:

— жизнеопасные осложнения интоксикации сердечными гликозидами: желудочковые аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция); синусовая брадиаритмия менее 40 уд/мин, рефрактерная к действию атропина; блока проведения 2-ой и 3-ей степеней, гиперкалиемия более 5,5 мэкв/л, инфаркт кишечника, кардиогенный шок;

— потенциально смертельная интоксикация сердечными гликозидами, нарушение гемодина-

мики на фоне брадикардии менее 40 уд/мин с тяжёлыми прогностическими факторами

Fab-фрагменты антигенов вырабатывают по отношению к дигоксину, но они способны связывать и другие СГ (дигитоксин, строфантин, гликозиды олеандра и пр.). Каждая упаковка (40 мг) Fab антигел связывает 0,6 мг дигоксина. Необходимое количество Fab антигел можно определить, если знать, сколько таблеток было проглочено, или известна концентрация СГ в крови после завершения фазы распределения, т.е. через 12—16 ч после последней дозы дигоксина или дигитоксина (табл. 9)

Таблица 9

Дозы Fab фрагментов в зависимости от количества проглоченных таблеток дигоксина и количества всосавшегося гликозида (Buchanan J.)

Число таблеток, содержащих 0,25 мг дигоксина	Приблизительно всосавшаяся доза (мг)	Рекомендуемая доза Fab-фрагмента (мг)
5	1	136
10	2	272
25	5	680
50	10	1360
75	15	2040
100	20	2720
150	30	4080

Определение дозы Fab в зависимости от концентрации дигоксина или дигитоксина в плазме крови через 12—16 ч после проглатывания последней дозы

$$\text{Доза Fab (число упаковок)} = \frac{\text{насыщение тела (мг)}}{0,6}$$

$$\text{Насыщение тела дигоксином (мг)} = \frac{\text{Сыв. конц (нг/мл)} \cdot 5,6 \cdot \text{масса тела (кг)}}{1000}$$

$$\text{Насыщение тела дигитоксином (мг)} = \frac{\text{Сыв. конц. (нг/мл)} \cdot 0,56 \cdot \text{масса тела (кг)}}{1000}$$

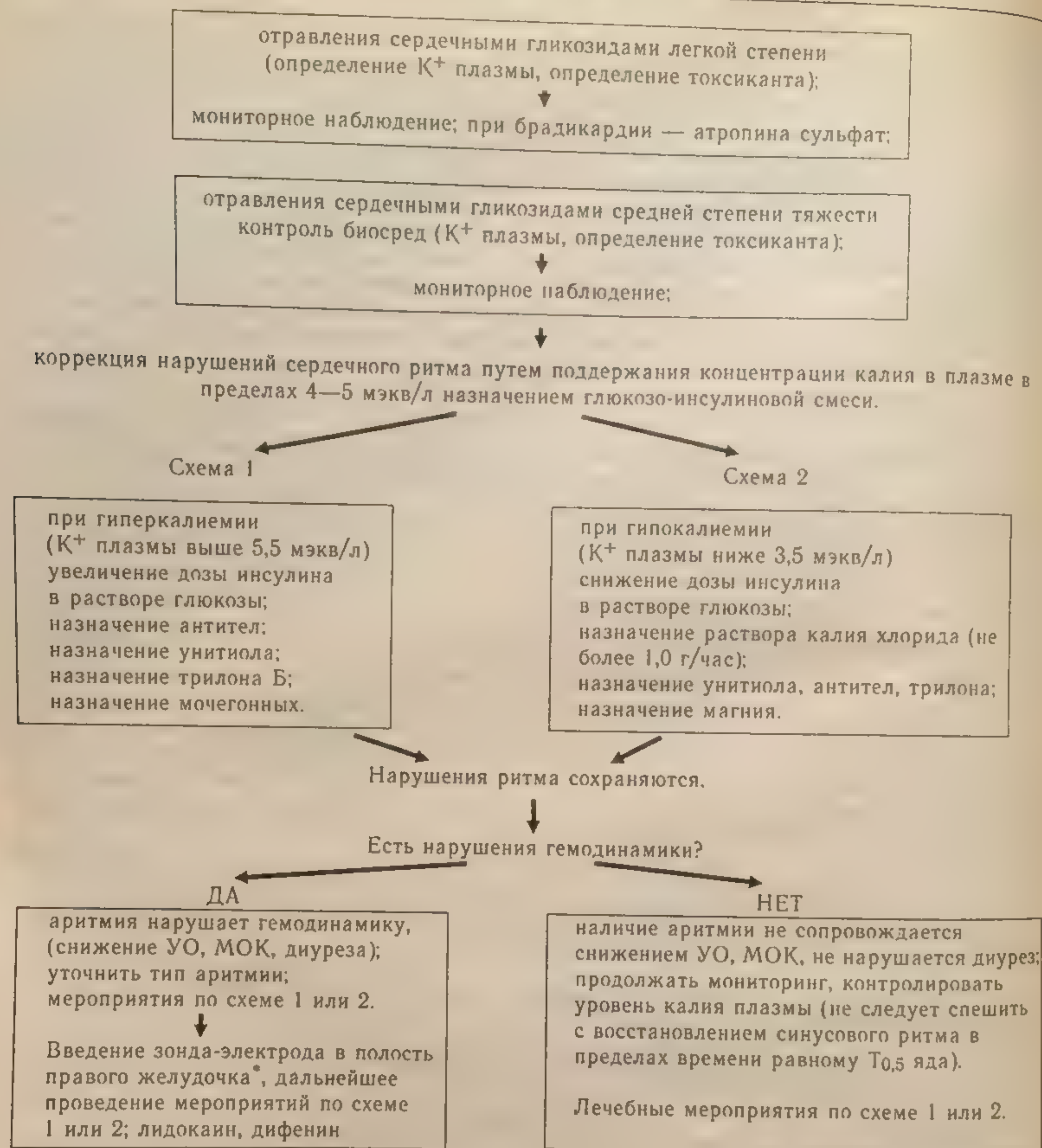
Использование специфических (полных) антигел к СГ в клинике опасно тем, что в организм человека вводят чужеродные белки, способствующие его сенсибилизации. В отличие от этих специфических антигел, их Fab фрагменты обладают незначительной способностью к сенсибилизации организма, а отсутствие в них Fc фрагмента препятствует их взаимодействию с Fc рецепторами сенсибилизированных клеток, т.е. возникновению немедленных аллергических реакций.

Осложнения терапии Fab-фрагментами:

- реакции повышенной чувствительности, особенно выраженные у лиц с аллергическим фоном;
- развитие апноэ у новорожденных детей и детей грудного возраста;
- рецидивы интоксикации после прекращения терапии (редигитализация);
- развитие гипокалиемии в первые 4 ч после назначения антигел.

Суммируя сказанное, необходимо еще раз подчеркнуть, что терапевтическая тактика при отравлении сердечными гликозидами зависит от тяжести отравления, и последовательность мероприятий выглядит следующим образом:

ОТРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНЫМИ ГЛИКОЗИДАМИ



* Введение зонда-электрода (электрокардиостимулятора, искусственного водителя ритма) в полость правого желудочка обязательно, т. к. дальнейшее проведение противаритмической терапии на фоне отравления сердечными гликозидами может осложниться нарушением (или усугублением имеющихся нарушений) проводимости.

Без «прикрытия» искусственным водителем ритма назначение любых антиаритмических средств крайне опасно, т. к. оно вызывает развитие жизнеугрожающих брадикардий (Фельдман С. Х., 1996).

Поскольку введение зонда в правый желудочек требует четких навыков и может занять много времени, в качестве временной меры можно использовать чрезкожную электрокарди-

остимуляцию (ЭКС аппаратом «Lifepak-10», а затем для постановки электрокардиостимулятора вызвать реанимационно-кардиологическую бригаду и только после такой подготовки перейти к проведению электроимпульсной терапии ЭИТ).

В дальнейшем для удержания синусового ритма после ЭИТ проводят внутривенную инфузию лидокаина, контроль и коррекцию калиевого гомеостаза.

Инотро
минном и
10 мкг/(кг
не назнач

Особе

Сердеч
тивными»
линомимет
жизнеопас
Токсико
При по
тип интокс

Препарат
аминостигм

прозерин

кальция хл

бета-адрен

верапамил

анаприлин

натрия окс

реланиум*

+ усиление,
* Реланиум,
водимости.
после его ве

Инотропную поддержку обеспечивают допамин или добутамином в дозах 5—10 мкг/(кг·мин). Норадrenalин и метилдопа не назначают.

В табл. 10 представлены сведения о совместимости сердечных гликозидов (на примере дигоксина) с препаратами других фармакологических групп.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз отравления, на которые следует обратить внимание

Сердечные гликозиды являются «хрононегативными» ядами, вызывающими развитие «холиномиметического» синдрома, сопряженного с жизнеопасными нарушениями ритма сердца.

Токсикогенная фаза

При поступлении больного следует оценить тип интоксикации (острое отравление при пер-

вом контакте с ядом или передозировка при дигитализации), жизнеопасность нарушений ритма, гемодинамику, степень гиперкалиемии. Нарушения ритма сердца корректировать путем устранения калиевого дисбаланса. Из антиаритмических средств после неэффективности коррекции гиперкалиемии, применять только

Таблица 10

Возможные результаты сочетания сердечных гликозидов с препаратами других фармакологических групп

Препарат	ЧСС	Тонус бронхов	АД	Примечание
аминоглицерин	—	+	—	брадикардия, брадиаритмия, остановка сердца
прозерин	±	±	±	влияние на сердце зависит от исходного тонуса симпатической и парасимпатической вегетативных систем
кальция хлорид	противопоказан (опасность фибрилляции)			
бета-адреномиметики	противопоказаны (опасность фибрилляции)			
верапамил	±	—	±	может усилить проведение по добавочным волокнам и вызвать аритмию, снижает клиренс дигоксина
анаприлин	—	+	—	снижение сократительной способности миокарда, замедление проводимости, усугубление блоков проведения
натрия оксидбутират	+	?	—	пригоден в условиях сочетания гиперкалиемии с возбуждением Ц. Н. С.
реланиум*	±	±	±	для устранения возбуждения и галлюциноза

+ усиление, — ослабление, ± эффект не уточнен или непредсказуем.

* Реланиум, будучи производным бензодиазепина, является «хрононегативным» ядом и может усугублять нарушения проводимости. На догоспитальном этапе зарегистрированы жизнеопасные брадикардии, обусловленные S-A блоками, после его введения (Фельдман С. Х., собственное наблюдение).

лидокаин или дифенин. Другие антиаритмические средства не применять! Больные должны находиться на мониторинге, в отделении интенсивной терапии, в течение 2—3 суток от момента отравления.

В соматогенной фазе проводить лечение осложнений интоксикации и ятрогенных осложнений, вызванных постановкой водителя ритма.

Таблица 11

Фармакокинетические взаимодействия дигоксина с другими препаратами
(цит. по: Port David, 1995, Лекция Университета Колорадо)

Препарат	Усиление (+) или ослабление (–) эффекта гликозидов (в %)	Механизм взаимодействия	Примечание
влияние на биодоступность и резорбцию			
антациды	–25	не известен	дигоксин назначают за 1–2 ч до приема антацидов
каолин-пектин	–20 — 30	снижение резорбции	дигоксин назначают за 1–2 ч до приема каолина
холестирамин	–30	связывание дигоксина	интервал введения между препаратами должен быть не менее 8 ч
метоклопрамид	–25	снижение биодоступности за счет усиления моторики кишок	
пропантелин	+25	увеличение биодоступности за счет ослабления моторики кишок	
эритромицин, тетрациклин	+43 — 150	увеличение биодоступности за счет инактивации флоры кишечника	при совместном приеме препаратов и дигоксина мониторинг последнего обязателен
неомицин	–28	снижение биодоступности	мониторинг дигоксина желателен
противоопухолевые средства	–50	снижение биодоступности за счет повреждения слизистой оболочки	мониторинг дигоксина желателен
влияние на элиминацию			
амлодипин	+100	снижение почечного и общего клиренса	при совместном приеме снижать дозу дигоксина вдвое
индометацин	+50	снижение гломерулярной фильтрации	при совместном приеме снижать дозу дигоксина на 1/4 или 1/2
хинидин	+100	усиление резорбции, снижение объема распределения, снижение почечного и общего клиренса	при совместном приеме снижать дозу дигоксина вдвое
верапамил	+75	снижение почечного и общего клиренса	при совместном приеме снижать дозу дигоксина вдвое
хинин	+75	снижение клиренса печенью	при совместном приеме снижать дозу дигоксина вдвое
пропафенон (ритмол)	+20—80	снижение общего клиренса дигоксина	при совместном приеме снижать дозу дигоксина на 1/4 или 1/2

1.3. Отравления блокаторами кальциевых каналов

Верапамил (изоптин, фаликард, финоптин, верелан, калан), нифедипин (фенигидин, кордафен, коринфар, нифантин, нифекард, прокардия, адалат), никардипин (карден), нитрендипин (байпресс), исрадипин (ломир, динацирк), дилтиазем (кардил, алтизем, кардизем, дилакор), циннаризин (стугерон), нимодипин (нимотоп), фелодипин (флендил), бепридил (васкор), амлодипин (норваск)

Общие положения

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) — группа средств, очень широко применяемых в настоящее время в качестве антиаритмических, антигипертензивных, коронарных средств и средств, улучшающих мозговой кровоток.

Помимо этого БКК применяют для лечения неврологических заболеваний: тиков, в остром и восстановительном периодах после нарушения мозгового кровообращения, для лечения абстинентных синдромов. Поэтому БКК могут находиться во многих семьях.

Эпидемиология отравлений

В связи с широким применением БКК в современной медицинской практике в последние годы отмечен существенный рост острых отравлений этими препаратами. По мнению Е. Krenzelok (1995), отсутствие специфических антидотов позволяет отнести отравления БКК к разряду наиболее опасных как для детей, так и для взрослых. По данным Американской академии клинической токсикологии (ААКТ) в 1993 г. только в США зарегистрировано 850 случаев острых отравлений БКК с 35 летальными исходами. Появление препаратов с медленным высвобождением субстанции еще больше ослож-

нило токсическую ситуацию и привело к появлению особенностей ее течения, таких как инфаркты кишечника (Wax P., 1995). Особой категорией отравлений по классу опасности являются сочетанные интоксикации БКК с бета-адреноблокаторами, БКК + этанол, БКК + депримирующие средства.

В целом, БКК занимают ведущее место среди острых отравлений препаратами сердечно-сосудистого действия, вызывают наибольшую летальность в этой группе (36%), опережая сердечные гликозиды (24%) и бета-блокаторы (20%) (цит. по: Am. J. Emerg. Med., 1992; V. 10, p. 452—505).

Химическая классификация блокаторов каналов кальция

Имеет значение для проведения химико-токсикологического и судебно-химического исследований. Различают 5 основных классов БКК: фенилалкиламины (верапамил), дигидропиридины

(никардипин, нифедипин, исрадипин, амлодипин, фелодипин, нимодипин), бензотиазепины (дилтиазем), эфиры диариламинопропиламина (бепридил), дифенилпиперазины (циннаризин).

Фармакокинетика

Верапамил быстро всасывается, но при первом прохождении через печень отчасти инактивируется, и при приеме обычных доз его биодоступность (т.е. поступление в систему кровообращения) всего 25%—30%. Попавшее в кровь

вещество постепенно подвергается биотрансформации в печени и затем выводится почками. Интенсивность метаболизма в печени зависит от ее активности, кровоснабжения и доставки кислорода. Даже у здоровых взрослых людей период

полувыведения верапамила колеблется от 2,5 до 7 часов при однократном введении и от 4,5 до 12 часов при повторных приемах. При передозировке верапамила, когда ухудшается кровоток в печени и поступление к ней кислорода, метаболизм верапамила резко нарушается, и период его полувыведения может увеличиться в несколько раз. Это относится и к другим БКК. К тому же верапамил превращается в норверапамил, также обладающий кардиотоксическим и более длительным действием. В неизмененном виде выводится только 5% введенной дозы верапамила. В плазме крови он на 90% связан с белками.

Циннаризин тоже быстро всасывается, максимальная его концентрация в крови — через 1—3 часа; период полувыведения около 4 часов. Он тоже подвергается биотрансформации в печени, 1/3 метаболитов выводится с мочой и 2/3 — с фекалиями.

Из краткой характеристики токсикокинетики БКК следует, что они интенсивно связаны с белками плазмы крови, у них (особенно у дилтиазема и верапамила) большой кажущийся объем распределения. Это является причиной малой эффективности форсированного диуреза и гемодиализа. Хотя есть наблюдения об успешном применении гемосорбции через активированный уголь при отравлении дилтиаземом. Все БКК подвергается биотрансформации в печени, и ухудшение ее функции (например, из-за гипоксии) замедляет их элиминацию из организма.

Производные дигидропиридина (амлодипин, фелодипин и исрадипин) всасываются из желудочно-кишечного тракта медленно, в течение нескольких часов, связываются с белками плаз-

мы в среднем на 70—90% и характеризуются чрезвычайно размытыми $T_{0,5}$ (от 1,3 до 60 ч). Параметры фармакокинетики рассматриваемых препаратов представлены в табл. 12.

Разные авторы приводят различные токсические дозы БКК для детей, поэтому до проведения химико-токсикологического исследования следует руководствоваться мнением К. Olson (1991) о том, что потенциально токсичной дозой БКК для всех возрастных групп можно считать высшие терапевтические дозы этих препаратов. Особенности фармакокинетики БКК (высокая степень связи с белками плазмы и тканей организма, распространенность этих препаратов (БКК являются одними из наиболее часто назначаемых веществ в современной терапевтической практике) — делают достаточно частыми смешанные (микстные) формы отравлений БКК. Во всех случаях отравлений БКК необходимо выяснить наличие второго токсиканта и учитывать фармакокинетическое взаимодействие БКК с веществами других групп.

К сожалению, в литературе не так много фармакокинетических исследований, посвященных сочетаниям БКК с другими средствами. Эти сведения важны не только для оценки состояния больного и выбора тактики лечения, но и для правильной интерпретации химико-токсикологических (и судебно-химических) исследований, в том числе и при проведении экспертизы отравлений БКК.

В табл. 13 представлены некоторые примеры взаимодействия верапамила и нифедипина (двух различных по фармако- и токсикодинамике соединений) с другими препаратами.

Механизм токсического действия

В качестве БКК применяют вещества, препятствующие поступлению Ca^{++} по «медленным» ка-

налам L типа, не влияя на поступление его по другим типам кальциевых каналов. Эти L

Таблица 12

Показатели фармакокинетики некоторых блокаторов кальциевых каналов

показатель препарат	f	% выведения почками	% связи с белками плазмы	общий клиренс мл/(кг/мин ⁻¹)	Vd (л/кг)	$T_{0,5}$ (ч)	ЕС	LC
никардипин	18	< 1	98	10,4	1,1	1,3	0,1 мкг/мл	нет данных
нифедипин	50	< 1	96	7,0	0,7—1,6	1,8	47—100 мкг/мл	> 200 мкг/мл
нимодипин*	10	< 1	98	19	1,7	1,1	нет данных	нет данных
нитрендипин	11	< 1	98	21	3,8	4,0	5 нг/мл	нет данных
верапамил**	22	< 3	90	15	5,0	4,0	100—600 нг/мл	от 600 до 1000 нг/мл
дилтиазем	44	< 4	78	12	3,1	3,7	100—200 нг/мл	

* Липофильное соединение.

** Соединения, образующие активные метаболиты.

каналы имеют место в структурах сердца, гладкой мускулатуре артерий (но не вен!), несколько в меньшем количестве в гладкой мускулатуре бронхов, кишечника, матки и в тромбоцитах.

Строение L каналов — сложное, одним из их компонентов является α_1 -субъединица, служащая рецептором как для Ca^{++} , так и для блокаторов каналов. α_1 -субъединицы в названных выше тканях несколько отличаются друг от друга, и это отчасти объясняет преимущественное влияние отдельных БКК на разные мишени. Так, в терапевтических дозах верапамил преимущественно влияет на возбудимость и проводимость в сердце, нифедипин — преимущественно на тонус артерий, циннаризин — на сосуды мозга и пр. (Майский В. В., 1994). Однако при передозировке

эта преимущественность в действии БКК нивелируется, и картины интоксикации разными БКК похожи, хотя и есть некоторые различия. Разница заключается в скорости возникновения и длительности интоксикации, а также в качестве нарушений ритма сердечных сокращений, особенно заметных при отравлении верапамилем и нифедипином, а также представителями нового поколения БКК (см. ниже).

Важной особенностью, по-видимому, всей группы, которую регистрируют после отравления БКК с выраженным вазодилатирующим действием (нифедипин, амлодипин), является развитие ишемических поражений внутренних органов и тканей (сетчатки глаза, кишечника, почек, миокарда), наступающие вследствие гипо-

Таблица 13

Фармакокинетические взаимодействия верапамила и нифедипина с препаратами других групп (данные различных источников)

Препарат	БКК	Результат взаимодействия	Механизм взаимодействия	Примечание
Дигоксин*	Верапамил	Увеличение концентрации дигоксина в плазме крови на 40—77%, развитие клинической картины интоксикации дигоксином (Schwartz J. et al., 1982)	Снижение клиренса дигоксина, замедление его биотрансформации в печени, (особенно у лиц с недостаточностью ее функций)	Максимальное взаимодействие развивается на 7—14 дни совместного применения
Фенобарбитал	Верапамил	Снижение концентрации верапамила в плазме крови (Холодов Л. Е., 1985)	Увеличение биотрансформацию верапамила за счет стимуляции оксидазы смешанных функций (цит. Р-450)	Максимальное развитие действия происходит на 2—3 сутки
Циметидин	Верапамил Нифедипин	Увеличение биодоступности верапамила на 49%, нифедипина на 80% (Piepho R. W. et al., 1987), полное всасывание в желудке	Снижение секреции желудочного сока, малое разрушение активной субстанции БКК	Возможность кумуляции обычных лекарственных форм, быстрое развитие интоксикации при приеме препаратов с медленным высвобождением субстанции БКК
Изониазид	Верапамил, Нифедипин	Резкое снижение концентрации верапамила и нифедипина в плазме крови (Hardman J. et al., 1996)	Увеличение биотрансформации БКК в печени	Усиление гепатотоксического действия верапамила
Преднизолон	Верапамил	Снижение всасывания верапамила в желудке (Piepho R. W. et al., 1987)	Не известен	
Циклофосфан, адриамицин	Верапамил	Снижение всасывания верапамила в желудке (Piepho R. W. et al., 1987)	Не известен	
Хинидин	Верапамил	Увеличение $T_{0,5}$ и C_{max} хинидина, снижение V_d хинидина (Schwartz J. et al., 1982)	Не известен	Крайне опасная комбинация
Хинидин	Нифедипин	Снижение C_{max} хинидина (Farginger G. et al., 1984)	Не известен	После отмены нифедипина отмечено увеличение концентрации хинидина в плазме крови
Метопролол	Верапамил	Увеличение C_{max} метопролола (Keech A.C. et al., 1986)	Не известен	Токсическое действие (синусовая брадикардия, коллапс) коррелировало только с дозой и концентрацией верапамила

* Взаимодействие проявляется при любых путях введения препаратов (другие варианты взаимодействия приведены на основании данных с приемом препаратов внутрь).

перфузии этих тканей. Эти поражения возникают при отравлениях средней и тяжелой степени, после того как АДсисст снижается более чем на 30—50% от исходного уровня (Piepho R. W. et al., 1987). Считают, что причиной изменения цветоощущения при отравлении БКК может быть нарушение кровотока в сетчатке глаза, причиной приступов стенокардии является развитие типичного «феномена обкрадывания», а нарушения внутривисцеральной гемодинамики — следствие дисбаланса между эндогенными вазоконстрикторами (ренином) и вазодилататорами (простагландином E_2), вызванного БКК и приводящего к развитию олигурии (Ausiello S. et al., 1984).

Таким образом, отравления БКК сопровождаются развитием «симпатолитического синдрома» (снижением МОК, ОПС, часто на фоне увеличения концентрации глюкозы крови).

Среди экстракардиальных токсических эффектов БКК следует отметить: нарушения углеводного обмена с развитием диабетогенного эффекта (Bratpagar SK. et al., 1984) и гипергликемию, которая может служить дифференциально-диагностическим признаком отравления «хрононегативными» препаратами, такими как клофелин, героин, хинидин (при интоксикации которыми увеличения глюкозы крови не наблюдается); поражение ЖКТ (парезы кишечника), токсический гепатит, который чаще имеет место при отравлении верапамилом. Считают (Guagasio P., 1984), что гепатит является следствием развития реакции гиперчувствительности, и он протекает на фоне эозинофилии. Имеется гистологическое подтверждение реакции гиперчувствительности.

В литературе есть сообщения о развитии интоксикационных психозов при отравлении ни-

федипином, причину которых усматривают в нарушении синтеза и освобождения медиаторов ЦНС (Micromedex, Inc., 1996). Одним из биохимических механизмов развития интоксикационных психозов считают изменение активности фермента, участвующего в синтезе дофамина — дофамин- β -гидроксилазы (Portugal M. T. et al., 1978). Токсическое действие дилтиазема (помимо гемодинамических и кардиальных эффектов) сопровождается развитием акатизии, наиболее частой в первые 48 ч после отравления (Jacobs M., 1983), и вторичных маний (Rodrer G. et al., 1978).

Особо следует отметить, что токсические эффекты БКК в большей степени проявляются при увеличении температуры окружающей среды (Gaftos G., 1980).

В ряде случаев, из-за неизвестных особенностей токсикокинетики БКК, отравления ими сопровождаются возникновением выраженной гипокальциемии. При этом у больных выявляются более глубокие А-V блокады, рефрактерность к лечению допмином и быстрая стабилизация при назначении растворов кальция хлорида или глюконата (Кио М., 1992).

В табл. 14 представлено преимущественное действие различных БКК на сердечно-сосудистую систему.

Следует отметить, что кальциевые каналы, особенно L типа, и составляющие их элементы (субъединицы α -1,2; β , γ и др.) являются мишенями для ионов кадмия и марганца и др. сходных по структуре с Ca^{++} ионов, но не способных выполнять его модулирующую функцию; тем самым перечисленные ионы и химические соединения, их содержащие, оказывают токсическое действие, подобно действию БКК.

Таблица 14

Преимущественное действие блокаторов каналов кальция на сердечно-сосудистую систему (цит. по: A. Julian, 1987, с дополнениями авторов)

Препарат	Вазодилатация	Угнетение сократимости миокарда	Угнетение автоматизма синусового узла	Угнетение проводимости А-V соединения
верапамил	++++*	++++	+++++	+++++
дилтиазем	+++	+	+++++	++++
никардипин	+++++	0	+	0
нимодипин	+++++**	+	+	0
нифедипин	+++++***	+	+	0
циннаризин	++**	±	±	±

* Преимущественно коронарный кровоток.

** Преимущественно мозговой кровоток.

*** Преимущественно кровоток в периферических артериях.

Прежде всего чувствительность до 1 года к Б-му интоксикации случайного приема таблеток, но в качестве примера, для тахикардии (1985, Garlan) в возрасте на интоксикации ной реанимации

Также грубо леваниями с бенно предпринимать гемодинамическую структурной миопатии, у ление усиливается путем в раннем периоде снижения п токсикогенности S. Epstein с пациентов с повышением фоне сниже чего созда ритмий, у вого желудка факт следу больным с щимися об

Из числ щих групп

- синдром
- наруш
- водимо
- легочн
- предш
- меди
- сердеч
- дизоп
- При с
- ные п
- фарма
- тичес
- в сом

При п сических ным, сон может в слизисты ми, зрач

Клиническая картина отравления

Прежде всего, следует подчеркнуть высокую чувствительность новорожденных детей и детей до 1 года к БКК (Case Ch. et al., 1989). Поэтому интоксикация может быть не только из-за случайного проглатывания небрежно хранимых таблеток, но и из-за введения этих препаратов в качестве лечебных средств, назначенных, например, для устранения суправентрикулярной тахикардии (Radford D., 1983, Epstein M. et al., 1985, Garland J. et al., 1985). Именно в этом возрасте наиболее часто возникают тяжелые интоксикации БКК, требующие сердечно-легочной реанимации.

Также группу риска составляют дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Особенно предрасположены к развитию летальных гемодинамических нарушений больные с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии, у которых снижение системного давления усиливает обструкцию как рефлекторным путем (за счет симпатической стимуляции в раннем периоде интоксикации), так и за счет снижения постнагрузки (на всем протяжении токсикогенной фазы отравления). В работе S. Epstein с соавт. (1981) показано, что у таких пациентов интоксикация БКК сопровождается повышением давления в левом желудочке на фоне сниженного системного АД, в результате чего создаются условия для возникновения аритмий, увеличения давления наполнения левого желудочка и развития отека легких (этот факт следует учитывать и при назначении БКК больным с кардиомиопатиями, сопровождающимися обструкцией «на выходе»).

Из числа других заболеваний, представляющих группу риска, следует отметить:

- синдром слабости синусового узла;
- нарушения предсердно-желудочковой проводимости;
- легочную гипертензию;
- предшествующий отравлению прием других медикаментов, таких как бета-блокаторы, сердечные гликозиды, нитраты, диуретики, дизопирамид, хинидин, соли лития, этанол. При совместном приеме с БКК перечисленные препараты могут вызывать не только фармакодинамические, но и фармакокинетические реакции, с развитием осложнений в соматогенной фазе отравления.

При передозировке или проглатывании токсических доз БКК ребенок становится угнетенным, сонливым, у него нарушается равновесие, может возникнуть тошнота и рвота. Кожа и слизистые оболочки становятся бледными, сухими, зрачки расширяются с отсутствием реакции

на свет, тонус скелетных мышц резко снижается.

Перистальтика кишечника также снижена, может наблюдаться олигурия.

В начальной фазе отравления БКК у некоторых пациентов возникают нарушения цветоощущения («серебряная» окраска предметов), вероятно связанные с изменением кровотока в сетчатке глаза.

При отравлении верапамилом происходит замедление синусового ритма, возникает выраженная брадикардия, нарушается АВ проведение возбуждения разной степени, ослабевает сила сокращения сердца, что проявляется в снижении минутного объема крови, диуреза. Постепенно из-за снижения резистентности гладкой мускулатуры артерий, но иногда внезапно, падает артериальное давление до неопределяемых величин, развиваются «ранние» коллапсы. У отдельных больных появляется гипергликемия в связи со снижением секреции инсулина (следствие блокирования кальциевых каналов в β -клетках поджелудочной железы). Остановка сердца, угнетение дыхания — причина гибели отравившихся.

При отравлении нифедипином, циннаризином развивается похожая картина интоксикации, но первоначально, особенно при отравлениях легкой (средней) степени тяжести, нет брадикардии. Напротив, может быть тахикардия, рефлекторно связанная со снижением артериального давления.

Отравления амлодипином характеризуются длительным гипотензивным периодом ($T_{0.5} = 35-50$ ч) и протекают без тахикардии в начальной фазе интоксикации; фелодипин оказывает также симпатомиметическое действие, вследствие которого ранняя токсикогенная фаза отравления этим препаратом может сопровождаться незначительным и кратковременным увеличением АД с последующим его снижением; токсические эффекты исрадипина напоминают таковые при отравлении верапамилом.

Таким образом, при первичном осмотре ребенка необходимо оценить степень тяжести отравления БКК, определяемую выраженностью гипотензии и А-V блока, от которых зависит дальнейшее течение отравления: глубина нарушения сознания, ишемические поражения внутренних органов и т. д.

1. Легкая степень характеризуется синусовой брадикардией (до 60 уд/мин), умеренной гипотензией (АД сист до 100 мм рт. ст.). Состояние больного стабильное, сознание ясное. Концентрация БКК при повторном химико-токсикологическом

- исследовании, проведенном через интервал $T_{0.5}$, снижается.

2. Средняя степень отравления характеризуется гипотонией (от 80 мм рт.ст. и ниже), выраженной синусовой брадикардией, аритмией и другими кардиальными нарушениями, которые приводят к ухудшению системной гемодинамики. Даже если больные не предъявляют субъективных жалоб, они должны наблюдаться в отделении интенсивной терапии*.

3. Тяжелая степень отравления характеризуется терминальными расстройствами гемодина-

мики, полной А-V блокадой, нарушением мозгового кровотока — которые требуют сердечно-легочной реанимации.

Примером высокой чувствительности детей раннего возраста к БКК может быть описание случая отравления ребенка 1 года и 11 месяцев циннаризином. У него наступила клиническая смерть от проглатывания 8—10 таблеток этого вещества по 25 мг, т.е. примерно от 25 мг/кг (Кликанова М., Манолов Хр., 1991).

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Включает мониторинг за гемодинамикой (контроль системной гемодинамики любыми способами), сердечным ритмом. Крайне важными следует считать измерения КОС, концентрацию основных электролитов, контроль диуреза.

Особое внимание должно быть уделено оценке концентрации Ca^{++} в плазме и в эритроцитах методом плазменной фотометрии или путем применения ионоселективных электродов. При низкой концентрации Ca^{++} в плазме наблюдаются более выраженные нарушения обмена других электролитов, сопряженных с Ca^{++} (в частности, обмен K^+).

Также проводят общий анализ мочи; из биохимических исследований крови — оценку уровня билирубина, активности печеночных транс-

аминаз (АЛТ, АСТ) и КФК. Следует отметить, что увеличение активности трансаминаз может наблюдаться на фоне «хорошего самочувствия», т.е. тогда, когда больные не предъявляют субъективных жалоб.

Химико-токсикологическая диагностика включает качественное определение БКК в моче, по возможности количественное определение в плазме крови. Последнее важно при отравлении нифедипином, в отношении которого подмечена корреляция доза—эффект. Максимальная токсическая концентрация этого препарата, описанная в литературе, составила 1290 мкг/мл, причем интоксикация сопровождалась развитием инфаркта кишечника у молодого человека 29 лет, принявшего с суицидной целью 3 г медленно высвобождающегося нифедипина (Procordia XL) (Wax P. M., 1995).

Дифференциальная диагностика

Поскольку первичные проявления интоксикации сводятся к развитию «хрононегативного действия» с «симпатолитическим синдромом», то дифференциальную диагностику проводят с отравлениями другими кардиотоксическими средствами «хрононегативного» типа действия: сердечными гликозидами, бета-блокаторами, клофелином, хинидином, ФОС, отравлением марганцем и кадмием и другими двухвалентными металлами, а также крайне тяжелыми степенями отравления этанолом и героином. Следует помнить и о возможности гипотиреоза, имеющего сходную клиническую симптоматику. Гиперкалиемия и ЧМТ также могут вызывать брадикардию.

При постановке дифференциального диагноза необходимо тщательное выявление клинических признаков «симпатолитического синдрома»:

брадикардии, гипотензии с СМСВ и низким ОПС, снижение звучности тонов сердца, снижение перистальтических шумов, миоза; сухости кожи и слизистых.

Важное место занимает своевременная химико-токсикологическая диагностика (качественный анализ на наличие брадикардических ядов в моче) и ЭКГ-диагностика. На ЭКГ регистрируют S-A и А-V блокады различных степеней (межпредсердные блоки проведения более характерны для отравлений сердечными гликозидами) и пассивные выскальзывающие ритмы.

Поскольку начальная тактика лечения, а именно создание «эффективной тахикардии» (Савина А. С., 1985), при отравлении практически всеми «хрононегативными» ядами проводится по единой схеме (атропин > допамин > глюкагон > водитель ритма), большую, на наш

* Следует помнить, что при отравлении нифедипином и исрадипином брадикардия не развивается, однако состояние больных не следует расценивать как легкое, т.к. нарушения проводимости сердца при этом виде отравления также имеют место.

взгляд, клиническую значимость приобретает необходимость идентификации БКК, с целью своевременной профилактики и лечения осложнений отравлений этими препаратами, а именно ишемических нарушений внутренних органов (кишечника), причем быстро развивающихся (Wax P. M., 1995). Подобные нарушения могут сопровождать отравления кокаином, амфетаминами и их комбинированными формами с героином (слэнг: «качели», «speedball»). В таких

случаях у больных определяется резкое ухудшение состояния, часто клиника острого живота, характерная рентгенологическая картина («чаши» Клойбера). При небольшой глубине и площади поражения последующее отторжение некротических масс, которое происходит на 3—5 и более суток (в зависимости от степени тромбоза), формирует картину язвенного колита, четко различимого при колоноскопии (Иванова Н. В., 1996, личное сообщение).

Лечение

Все отравления БКК следует относить к разряду потенциально тяжелых и опасных интоксикаций.

Принципы лечения сводятся к следующим:

- стабилизация состояния больного.
- удаление невсосавшегося и всосавшегося яда.
- назначение инфузионной терапии, препаратов антагонистов, нормализация уровня кальция плазмы, экстракорпоральная детоксикация.
- проведение симптоматической терапии.

1. Последовательность проведения лечебных мероприятий зависит от тяжести состояния больного, которая, в свою очередь, определяется тяжестью нарушений ритма сердца и состоянием гемодинамики.

При отравлениях БКК специфических антагонистов не существует (все антагонисты относятся к разряду «функциональных», т. е. неконкурентных), лечение тяжелых отравлений начинают с мероприятий, направленных на стабилизацию состояния больного: обеспечивают проходимость дыхательных путей, лечение блоков проведения, поддержку гемодинамики.

2. После этого проводят промывание желудка, энтеросорбцию, назначают солевое слабительное (лучше натрия сульфат), ставят очистительную клизму для удаления невсосавшегося яда. При отравлении препаратами с медленно освобождающейся субстанцией БКК промывание желудка следует проводить с особой тщательностью, т. к. эти препараты, в силу особенностей технологии их изготовления, могут образовывать крупные, трудно отходящие при промывании конгломераты. Есть основания полагать, что при отравлении такими препаратами показана мониторная очистка кишечника по методу А. Г. Мирошниченко (1994).

Основное внимание должно быть обращено на восстановление функции сердечно-сосудистой системы. Для этой цели внутривенно вводят кальция хлорид — старшим детям (1,0—2,0 сухого вещества), или кальция глюконат — детям до

4—5 лет. Введением кальция удастся вытеснить БКК из связи с α_1 -субъединицей L канала и увеличить поступление Ca^{++} в клетки.

Больным с отравлением верапамилом (преимущественно), у которых обнаружена низкая концентрация Ca^{++} в плазме крови (и в эритроцитах), лечение начинают с назначения препаратов кальция и атропина в составе инфузионной терапии.

У больных с отравлением легкой степени тяжести и без блоков проведения может оказаться достаточным введение атропина (внутримышечно или внутривенно в обычных дозах). Он устранит вагальные влияния на синусовый и АВ узлы.

При отравлении средней тяжести внутривенно вводят катехоламины и эуфиллин. (Введение эуфиллина следует проводить очень осторожно, методом титрования, так как артериальное давление у больных снижено и дополнительная релаксация сосудов может привести к развитию коллапса.)

Норадреналин даже при выраженной гипотензии способен повысить резистентность артерий и артериальное давление, так как его α -миметический эффект не связан с активацией Са каналов. Благодаря его смешанному α - и β -адреномиметическому эффекту он может исправить и проводимость в сердце, и гемодинамику. Дофамин в высоких дозах может и улучшить сокращения сердца, и повысить артериальное давление. Помимо катехоламинов при низком артериальном давлении можно произвести вливание плазмы или плазмозаменителей, глюкокортикоидов (преднизолона), повышающих реакцию артерий на катехоламины.

Изадрин — β_1 -агонист может усилить поступление Ca^{++} в миокард и его сокращения, устранить брадиаритмию. Но к его применению надо относиться осторожно, так как в больших дозах он способен активировать и β_2 -адренорецепторы артерий, снижая их резистентность, т. е. может усугубить гипотензию. Добутамин может улучшить работу сердца, но снижает ре-

ребенка нет с
блюдение за н
сердечно-сосуд
жаться не мене
симптомы отра

Особенности

1. В токсическое наблюдение; антагонист атропин—дополнительно фарма

Случай, о
American J of
1143, д-ром
отражает та
ческих антаг
мальной ком
Девочка 1
тенсивной те

Возможны

нифедипина и 2000 мг ацебутолола (концентрации ядов в крови не известны), назначение которой глюкагона в вену (7 мг) позволило увеличить и стабилизировать АД и восстановить ее сознание.

Все же многие авторы обращают внимание на неэффективность основных методов экстракорпоральной детоксикации, особенно в поздние сроки поступления больных из-за больших объемов распределения БКК и их прочной связи с белками плазмы крови и тканей.

После подъема артериального давления, улучшения деятельности сердца инфузию препаратов кальция продолжают. Если была тяжелая форма интоксикации, продолжают вливание глюкагона. Длительность вливания — индивидуальна, зависит от состояния ребенка.

4. В состав симптоматической терапии входит лечение таких осложнений, как пневмония, особую группу больных представляют лица, у которых прием БКК (нифедипина, амлодипина) вызвал ишемические нарушения внутренних органов. Здесь крайне важными являются осмотр живота, контроль температуры тела и своевременная консультация хирурга.

Если ребенок проглотил препарат пролонгированного действия, то, после выполнения процедур по удалению яда из желудочно-кишечного тракта, наблюдение за ним должно продолжаться не менее 24 часов, при интоксикации амлодипином — не менее двух суток, так как картина интоксикации может развиваться через длительный латентный период. Если отравление произошло препаратом короткого действия и у

+ увеличение
* Эффективен

ребенка нет симптомов интоксикации, то наблюдение за ним и мониторинг деятельности сердечно-сосудистой системы должно продолжаться не менее 8 часов. Если у ребенка были симптомы отравления, то после их ликвидации

наблюдение должно продолжаться не менее 24 ч.

В табл. 15 приведены сочетания БКК с препаратами других фармакологических групп (по фармакодинамике)

Особенности развития токсикогенной и соматогенной фаз, на которые следует обратить внимание

Таким образом, БКК представляют собой «хрононегативные яды» (кроме нифедипина, при отравлении которыми определяются черты «симпатолитического синдрома»).

1. В токсикогенной фазе проводить мониторинг за гемодинамикой, ритмом сердца; антагонисты назначать в последовательности атропин—допмин—глюкагон. При неэффективности фармакотерапии постановка водителя

ритма (см. раздел «Отравление сердечными гликозидами»)

Проводить контроль функции почек, трансаминазной активности крови, анализ КОС, электролитов плазмы.

2. В соматогенной фазе проводить лечение осложнений интоксикации: ишемических поражений кишечника, почек; пневмонии

Примеры

Случай, опубликованный в журнале «The American J of Cardiology», 1986; v. 58; p. 1142—1143, д-ром M. Goepen, с соавт. Этот случай отражает тактику чередования фармакологических антагонистов с целью выбора их оптимальной комбинации.

Девочка 16 лет доставлена в отделение интенсивной терапии Университетского госпиталя

(г. Брюссель) через 5 ч после приема 8 г верапамила (135 мг/кг). При осмотре — без сознания, билатеральный мидриаз, гипотермия (35°C), цианоз, брадикардия, нитевидный пульс 40 уд/мин, АД сист 45 мм рт.ст.; полнокровие шейных вен. Лабораторные данные: глюкоза крови 153 мг%, метаболический ацидоз, гипоксемия. На ЭКГ: полный А-V блок, расширен-

Таблица 15

Возможные результаты сочетания блокаторов кальциевых каналов с препаратами других фармакологических групп

Препарат	ЧСС	АД	Тонус бронхов	Примечание
атропин	+	+	— —	Даже при отравлениях легкой степени тяжести эффект атропина является кратковременным. Назначать в насыщающей и поддерживающей дозах
допмин	+++	+	— —	Применяется в качестве 2-ой линии терапии (на фоне действия атропина)
анаприлин	— — —	— —	±	Синэргидное отрицательное ино-хронотропное действие, выраженная брадикардия, гипотензия, А-V блока
хинидин	— — —	— —	±	Периферическая вазодилатация, коллапс, риск развития полной А-V блокады
соли лития	±	±	±	Увеличение токсичности лития
соли кальция	+	+	±	Кратковременный эффект при передозировке верапамила
этанол	±	— —	±	Увеличение токсичности верапамила, аритмия
каптоприл	±	— — —	±	Коллапс
преднизолон	+	++	±	Пригоден в качестве вспомогательного средства для инотропной поддержки, особенно при сочетании отравлений БКК с бета-блокаторами
диазепам	±	—	±	Применять при развитии возбуждения и акатизии (отравлении нифедипином)

+ увеличение эффекта; — снижение эффекта; ± эффект непредсказуем или не известен.
* Эффективен при сопутствующей гипокальциемии.

ный QRS, при ЧСС = 45 уд/мин. Поставлен центральный катетер (Сван-Ганса, № = а7), методом термодиллюции измерен сердечный индекс, который составил 1,6 л/(м²·мин), давление в легочной артерии 25—26 мм рт.ст. Произведена интубация, ИВЛ; затем лаваж желудка. Введено 2 г глюконата кальция и 60 мэкв бикарбоната натрия — без эффекта (АД и сердечный индекс не увеличились). Поставлен правосторонний водитель ритма 68 уд/мин — АД и сердечный индекс не увеличились. Назначены: изопротеренол 2 мкг/мин и допмин 15—20 мкг/(кг·мин) (через 4 часа от момента поступления в стационар) — улучшения гемодинамики и клинической картины интоксикации не наступило. Инфузия изопротеренола увеличена до 4 мкг/мин — сердечный индекс увеличился до 2,4 л/(м²·мин), но давление в легочной артерии не снизилось (26 мм рт.ст.) и АДсист продолжало оставаться на уровне 48 мм рт.ст. Развилась анурия.

Спустя 5 ч 30 мин от момента поступления введение изопротеренола прекращено — сердечный индекс снизился до 1,6 л/(м²·мин).

Введен болюс амринона 1 мг/кг с последующей поддерживающей дозой препарата 3,5 мкг/(кг·мин), инфузия допмина продолжена при скорости его введения 10 мкг/(кг·мин) — без существенного эффекта: сердечный индекс 1,9 л/(м²·мин), АДсист 54 мм рт.ст.

Произведена замена допмина на изопротеренол при сохранении инфузии амринона со скоростью его введения 6 мкг/(кг·мин). Изопротеренол назначен в дозе 4 мкг/мин — сердечный индекс увеличился до 2,9 л/(м²·мин); АДсист 85 мм рт.ст. (в течение 15 мин инфузии), появился диурез, восстановлен синусовый ритм, нормализация комплекса QRS. Наблюдение продолжено в течение последующих 48 ч, затем девочка экстубирована, переведена в обычное отделение.

В качестве иллюстрации приводим также случай, опубликованный д-ром Paul Wax (Clinical Toxicology, 1995, 33(6), 725—728).

37-летний мужчина был доставлен в отделение кафедры Неотложной медицины через 12 ч после приема около 40—50 таблеток нифедипина, медленно высвобождающейся субстанции (Procardia XL), который принимала его мать для лечения гипертонической болезни. Суицидную попытку отрицает, со слов больного, препарат принял с целью расслабления мышц. Помимо нифедипина выпил 10 банок пива и немного рома. Прием других медикаментов отрицает.

Из анамнеза: страдает наркоманией (этанол), ранее принимал изопропанол с целью получения наркотического действия. По поводу

невротических расстройств принимает диазепам по 5 мг каждые 6 ч. Аллергологический анамнез, эпиданамнез без особенностей. Доставлен машиной скорой помощи. На момент приезда скорой помощи АД 70/50 мм рт.ст., ЧСС = 80 уд/мин. Жалобы на тошноту и рвоту. При поступлении в отделение АД 80/42 мм рт.ст. ЧСС = 89 уд/мин, ЧД = 14/мин, температура тела 36,9°C. Отмечается сонливость. Сердце, легкие — без особенностей, живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена, перистальтика кишечника снижена. Был жидкий стул, без крови. На ЭКГ — узловой ритм, ЧСС 84 уд/мин, P-R = 0,206 с; QRS = 0,83 с; Q-Тист = 0,398 с. Рентгенограммы грудной клетки — без особенностей.

Мероприятия в отделении Неотложной медицины: лаваж желудка + 50 г активированного угля и сорбитол. Также введены налоксон 2 мг + тиамин 100 мг + хлористый кальций 1 г — без изменения показателей гемодинамики и состояния в целом.

Назначена инфузионная терапия. После введения 3 л физ. р-ра АД 72/35 мм рт.ст. (до 86/42 мм рт.ст.). Назначен допмин из расчета 8 мкг/(кг·мин), АД увеличилось до 112/42 мм рт.ст. Переведен в отделение интенсивной терапии, введение допмина продолжено. Лабораторные исследования на момент поступления: КОС (рН = 7,37, рО₂арт = 88 мм рт.ст.; рСО₂ = 21 мм рт.ст.), Na⁺ = 131 мэкв/л; K⁺ = 3,5 мэкв/л; Cl = 86 мэкв/л; СО₂ = 14 мэкв/л; остаточный азот = 32 мг%; креатинин = 3,3 мг%; глюкоза = 188 м% (10,4 ммоль/л); кальций плазмы 7,6 мг% (1,9 ммоль/л); гематокрит 37%; лейкоциты 8,8; анионный промежуток 31 ммоль/л; концентрация этанола плазмы 353 мг% (76,4 ммоль/л). Химико-токсикологический скрининг крови на парацетамол, аспирин, метанол, этиленгликоль, изопропанол — отрицательный (т.е. на наличие ядов, увеличивающих анионный промежуток. — Прим. наше). Качественное исследование мочи на бензодиазепины, никотин, доксиламин, кокаин — отрицательные. Концентрация нифедипина в плазме крови на момент доставки в стационар 1290 мкг/л (терапевтический уровень препарата составляет 25—100 мкг/л). Через 5 ч после лечения концентрация нифедипина составила 510 мкг/л.

В отделении интенсивной терапии АД 107/40 мм рт.ст. (132/42); ЧСС = 90 уд/мин; ЧД = 18/мин. Через 15 ч после поступления в отделение ИТ АДсист упало до 60 мм рт.ст.; ЧСС = 50 уд/мин. Больной «загружен», произведена интубация трахеи, повторное исследование КОС (рН = 6,89; рО₂арт = 130 мм рт.ст.;

рСО₂арт = 21 мм рт.ст.;
жуток = 21 мм рт.ст.;
кислоты = 21 мм рт.ст.;
мальном = 21 мм рт.ст.;
2,4 ммоль/л;
При по-
женное на-
ки, полное
ника. На
(17 ч от м-
признаки
диагностич

$p\text{CO}_2\text{арт} = 35$ мм рт.ст.); анионный промежуток = 25 ммоль/л, концентрация молочной кислоты = 160 мг% (17,8 ммоль/л), при нормальном значении лактата 6—22 мг% (0,67—2,4 ммоль/л).

При повторном осмотре выявлено выраженное напряжение передней брюшной стенки, полное отсутствие перистальтики кишечника. На рентгенограммах брюшной полости (17 ч от момента поступления в стационар) признаки кишечной непроходимости. При диагностической лапароскопии — некроз ки-

шечника, от Трейцевой связки до поперечно-ободочной кишки. Желудок и толстый кишечник ишемизированы.

Смерть спустя 27 ч от момента поступления в стационар.

При аутопсии и судебно-химическом исследовании биосред выявлен конгломерат из 15 таблеток красного цвета, находившийся в желудке. Стенка желудка покрыта активированным углем. Некроз тонкого кишечника.

Концентрации нифедипина в печени 2,16 мг/г ткани; концентрация в моче 130 мкг/л

1.4. Отравления клофелином

Клофелин (клонидин, гемитон, катапрес, дискарит).

Смесь клофелина с хлорталидоном — комбипрес

Общие положения

Клофелин относится к антигипертензивным средствам центрального типа действия. В течение последних 20 лет этот препарат является одним из основных лекарств для лечения многих форм гипертонической болезни и симптоматических гипертензий.

Особенности фармакологического действия клофелина послужили основанием к применению этого препарата для лечения абстинентных синдромов (Софронов А. Г., 1995), а также для контроля болевого синдрома при инфаркте миокарда, при сочетанной травме (Кузнецова О. Ю., 1990), при проведении хирургических операций, а

также для лечения хронического болевого синдрома, прекращения преждевременных родов.

Седативное действие, которое оказывает клофелин, используют в психиатрической практике для лечения некоторых форм продуктивной шизофрении (Freedman R. et. al., 1982).

Из других показаний к применению клофелина можно отметить мигрень (Wilkinson M., 1969), синдром Туретта (Cohen D. et. al., 1979), лечение вегетативных расстройств в менопаузе (Edington R. et. al., 1980) и использование препарата для проведения фармакологического теста стимуляции гормона роста (Gil-Ad I. et. al., 1979).

Эпидемиология отравлений клофелином

Широкое применение клофелина послужило основанием говорить о формировании токсической ситуации вследствие острых отравлений этим препаратом. Эпидемиологические исследования впервые проведены в Англии. По данным Лондонского токсикологического центра, в период с 1976 по 1977 гг. было зарегистрировано 305 случаев отравлений клофелином, включая 133 отравления у детей. Средний возраст детей составил 2,66 лет. Токсическая доза принятого препарата колебалась от 0,025 до 3,0 мг. Случаев смерти зарегистрировано не было.

Современный анализ токсической ситуации позволяет заключить, что отравления клофели-

ном у детей являются случайными, из-за небрежного хранения лекарств в доме (Artman M. et. al., 1983). Отравления у взрослых носят в большинстве случаев криминальный характер, с целью приведения жертвы в беспомощное состояние.

По данным НИИ Скорой Помощи им. И. И. Джанелидзе, острые отравления клофелином среди взрослого населения Северо-Западного Региона России за период с 1990 по 1992 годы составили от 4% до 6% от общего числа поступивших в токсикологический центр больных (Бучко В. М., 1992).

Структура и классификация

Клофелин является синтетическим производным имидазолина. Его гомологи в целом повторяют структуру родоначальника группы. Гомологами клофелина являются гуанфа-

цин, гаунабенз, лофексидил и другие соединения. Их различия проявляются в аффинности к α_2 -адренорецепторам и в длительности действия.

Механизм токсического действия

Клофелин активизирует α_2 -адренорецепторы, расположенные пресинаптически как в

ЦНС, так и на периферических адренергических волокнах, а также α_2 -адренорецепторы, ло-

кализированные
венно артериаль-
рующиеся в кро-

В результа-
норецепторо-
нейромедиато-
возбуждающе-
парагиновой)
седативного)
лению боли
уменьшению
органам и т
нейронов си-
частности, во-
тивных нор-
нейронов л-
продолговато-
ется освобож-
слоя надпоч-
ких волокон,
риглазное д-
сердца, зате-
в почках (ч-
ангиотензин-
шает задер-
матки. Одно-
повышается
влияние бл-
сердца. По-
опиатов (с-
может стат-

Дозы и
Интервал
от 0,2 до 2
0,4 до 11,2
ем внутрь
0,07 мг/кг
ем клиниче-
щения о п
последую

ЦНС
селекция
сопор, ком

кализованные в стенке сосудов, преимущественно артериальных, реагирующие на циркулирующие в крови катехоламины.

В результате активации центральных адренорецепторов затормаживается освобождение нейромедиаторов (норадреналина, дофамина), возбуждающих аминокислот (глутаминовой, аспарагиновой). Это приводит к возникновению седативного (успокаивающего) эффекта, подавлению боли, снижению температуры тела, уменьшению поступления к периферическим органам и тканям импульсов от центральных нейронов симпатической нервной системы. В частности, возникает торможение тонически активных норадренергических вазопрессорных нейронов латерального ретикулярного ядра продолговатого мозга и голубого пятна. Снижается освобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников и окончаний адренергических волокон, уменьшается артериальное и внутриглазное давление, урежаются сокращения сердца, затормаживается освобождение ренина в почках (что ограничивает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уменьшает задержку натрия, воды), сокращения матки. Одновременно под влиянием клофелина повышается активность вагальных рефлексов и влияние блуждающего нерва на деятельность сердца. Повышается освобождение эндогенных опиатов (энкефалинов, β -эндорфинов), что может стать причиной угнетения дыхания и

дальнейшего снижения артериального давления (так как эндорфины тормозят освобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников).

Таким образом, к настоящему времени известно, что токсические дозы клофелина вызывают тяжелый дисбаланс нейромедиаторов как в ЦНС, так и в периферических нервных структурах. В ЦНС снижается активность норадреналина, дофамина, возбуждающих аминокислот, повышается активность вагальных рефлексов, освобождение эндорфинов. Но этим, видимо, не ограничивается его токсикодинамика.

При высоком содержании клофелина в крови преобладает периферический эффект его прямого влияния на адренорецепторы в гладкой мускулатуре артерии, что и приводит к повышению артериального давления. У детей это явление наблюдается редко.

Прием токсических доз клофелина сопровождается развитием центрального депримирующего действия, нарушениями гемодинамики и дыхания, а также некоторыми нарушениями метаболизма (гипергликемией у взрослых и гипогликемией у детей, усилением липолиза, повышением гемокоагуляции). Эти изменения метаболизма также являются следствием влияния клофелина на α_2 -адренорецепторы (см. табл. 16).

У детей, в связи с незрелостью адренергических систем, отравления клофелином протекают на фоне гипотензии.

Токсикокинетика

Дозы и концентрации клофелина

Интервал терапевтических доз составляет от 0,2 до 2 мг. Токсическими считают дозы от 0,4 до 11,25 мг. В большинстве случаев прием внутрь 4—5 мг (для взрослых) и 0,025—0,07 мг/кг (для детей) сопровождается развитием клинической картины отравления. Есть сообщения о приеме 3,6 мг препарата ребенком с последующим выздоровлением (Stin B., 1988).

Терапевтическими являются концентрации препарата в сыворотке крови 0,1—0,6 нг/мл. По данным Моогс с соавт. (1976), через 4 ч после приема внутрь взрослым 4,8 мг препарата (24 таблетки клофелина по 0,2 мг каждая) концентрация клофелина в плазме составила 6,0 нг/мл, а спустя 8 ч — 4,9 нг/мл.

Адсорбция. Препарат высоколипофилен, поэтому при приеме внутрь всасывается пол-

Таблица 16

Основные токсические эффекты клофелина

ЦНС	Сердечно-сосудистая система	Дыхание	Температура и вид кожного покрова	Элементы автономного синдрома	Метаболические изменения
седация	гипотензия коллапс аритмия гипертензия (редко)	брадипноэ апноэ (у детей) снижение pO_2 арт	гипотермия бледная, холодная кожа	миоз брадикардия снижение перистальтики кишечника	гиперкалиемия гипергликемия гипогликемия (у детей)
сопор, кома	усиление клинических проявлений				

ностью в течение 45 мин. Биодоступность 75—100% (в зависимости от лекарственной формы). Препараты с медленным высвобождением вещества (например, катапресан) задерживаются в ЖКТ дольше. $pK = 8,25$.

Распределение. Пик концентрации в плазме крови при приеме внутрь достигается в течение 2—3 ч; время действия 8 ч. Однократная доза 0,3 мг внутрь формирует концентрацию 1,02—0,52 нг/мл. Токсическими считают концентрации клофелина, превышающие 2 нг/мл. Связывание с белками плазмы составляет 20—40%, объем распределения препарата — 2,1—4 л/кг.

Биотрансформация. Образует 6 неактивных метаболитов. Участвует в enteroгепатическом цикле.

Элиминация. 40—50% выводится почками в неизменном виде, в течение суток. Период полувыведения составляет 5—13 ч, при недостаточности почек он увеличивается до 40 ч.

Определение в биосредах: для анализа осуществляют забор крови и мочи больных. Методами анализа являются тонкослойная (при отсутствии других) и газо-жидкостная хроматография. В табл. 17 представлены сводные данные по фармакокинетике клофелина.

Таблица 17

Сводные данные по фармакокинетике клофелина

Биодоступность (f)	70—100%
Эффективные дозы (ЕД50)	от 0,00075 до 2 мг
Терапевтические концентрации в крови (ЕС50)	до 2 нг/мл
Время достижения максимальной концентрации препарата в крови (C_{max}) при приеме внутрь	40 мин
при в/м введении	30 мин
при в/в введении	10 мин
pK	8,2
Период полувыведения ($T_{0,5}$)	6—24 ч
Объем распределения (V_d)	до 4 л/кг
Квота элиминации в течение суток (A_e24)	40% с мочой в неизменном виде
Связь с белками плазмы	до 55%
Участие в enteroгепатическом цикле	+ (2/3 выводятся кишечником)

Клиническая картина отравления

Внешний вид больного и первичный осмотр.

С больными, которые находятся в состоянии сомноленции, можно установить только формальный контакт вследствие их замедленного мышления и быстрой истощаемости. Такие больные на вопросы отвечают односложно, что затрудняет сбор анамнеза. Субъективно определяют жалобы на резкую слабость, головную боль, тяжесть в голове, нарушения зрения. Степень угнетения сознания не коррелирует с концентрацией клофелина в плазме (Goldfrank L. et al., 1994).

В большинстве случаев регистрируют сопор, реже кому. Определяют миоз с сохраненной реакцией на свет, сухость слизистых, транзиторный гипергидроз, холодные кожные покровы, гипотермию, снижение перистальтики кишечника, брадикардию, ортостатическую гипотензию и снижение частоты дыхания. У детей часто брадипноэ с шумным дыханием.

На основании первичного осмотра больного можно сделать заключение об отравлении деп-

римирующим соединением с хрононегативным компонентом действия. Влияние клофелина на автономную нервную систему свидетельствует о развитии «симпатолитического» синдрома.

Дифференциальный диагноз проводят с другими отравлениями (героином, этанолом, барбитуратами, сердечными гликозидами, β -адреноблокаторами), а также с нейроинфекциями, закрытой черепно-мозговой травмой, нарушением мозгового кровообращения и гипогликемическими состояниями.

Диагноз отравления клофелином определяют на основании жалоб больного, данных объективного обследования и фармакологической диагностики. Большое значение имеет подробная оценка состояния функциональных систем, особенно показателей системной гемодинамики, т. к. по их значениям (периферическому сопротивлению сосудов и сердечному выбросу) можно определить специфические симптомы отравления клофелином.

Важным
ном, котор
яния боль
арт, без у
без гиперк
рО₂арт и
Степень тя
ном оценив
лей гемоди

Лаборат
гическая д
зательно,
значение в
крайне нез
на в крови

Наруши

Развива

финалом к
ния, являе
могут опро
приема пр
сохраняют
по шкале
ней степе
11 баллов
баллов.

На лю
го действ
мышц, ги
ких зрачк
ра или к
отравлен
вия, этан
тицидами
ренциаль
ных сим
диагности

Степе

АД сист. ()
Сердечный ритм
Общее сопротивление
от нормы
ЧСС
рО ₂ арт ()
рСО ₂ арт ()

Важным симптомом интоксикации клофелином, который свидетельствует о тяжести состояния больного, можно считать снижение pO_2 арт, без увеличения pCO_2 арт (т.е. гипоксию без гиперкапнии), и в дальнейшем снижение pO_2 арт и увеличение pCO_2 арт (см. табл. 18). Степень тяжести острых отравлений клофелином оценивают по степени угнетения показателей гемодинамики (см. табл. 18).

Лабораторные данные и химико-токсикологическая диагностика должны проводиться обязательно, однако они имеют второстепенное значение в силу их неспецифичности, а также крайне незначительных концентраций клофелина в крови.

Нарушения функции ЦНС.

Развивается синдром угнетения сознания, финалом которого, в тяжелых случаях отравления, является токсическая кома. Сопор и кома могут определяться в течение 30—60 мин после приема препарата и при тяжелых отравлениях сохраняются в течение 24—36 час. При оценке по шкале Глазго отравления клофелином средней степени тяжести (сомноленция) составляют 11 баллов, тяжелые отравления (сопор) < 10 баллов.

На любой стадии развития депримирующего действия определяют гипотонию скелетных мышц, гипорефлексию и миоз. Сочетание узких зрачков, депрессии дыхания на фоне сопора или комы может вызывать подозрение на отравление препаратами наркотического действия, этанолом или фосфорорганическими инсектицидами. В таких случаях, наряду с дифференциально-диагностической оценкой автономных симптомов, проводят фармакологическую диагностику, которая одновременно является и

лечебным мероприятием. Назначают налоксон и атропин (см. лечение).

Если длительность экспозиции велика (более суток) и доза принятого яда большая, то регистрируют мидриаз с нарушением реакции зрачков на свет, что развивается вследствие присоединения гипоксии мозга. Сочетание широких зрачков, глубокой седации, гипотермии и депрессии дыхания, при наличии нормокардии, может напоминать тяжелые отравления седативными нейролептиками. Такие больные являются наиболее тяжелыми, они требуют реанимационного пособия с последующей интенсивной терапией инфузионными растворами с антагонистами. В редких случаях отравления клофелином сопровождаются развитием судорожного синдрома, который обычно формируется через 8—10 ч после приема яда (Hunyor S. et al., 1975).

Нарушения гемодинамики

Брадикардия, гипотензия, ослабление звучности тонов сердца и бледность кожных покровов развиваются в течение первых трех часов после приема яда. В большинстве случаев при оценке гемодинамики регистрируют гипокинетическую гипотензию (низкий сердечный выброс, на фоне низкого периферического сопротивления сосудов). Угнетение гемодинамики сохраняется в течение 15—96 ч.

Особенностью действия клофелина по сравнению с бета-адреноблокаторами является длительное снижение периферического сопротивления сосудов, которое по характеру и продолжительности напоминает токсический эффект блокаторов кальциевых каналов. Однако кардиотоксическое действие клофелина, по сравнению с представленными двумя группами препара-

Таблица 18

Степень тяжести острого отравления и показатели гемодинамики у взрослых при остром отравлении клофелином на момент поступления в стационар
(Афанасьев В.В., Афонин Н.В., 1992)

Показатель	Степень тяжести отравления		
	легкая	средняя	тяжелая
АД сист. (мм рт. ст.)	< 100	< 80	< 60
Сердечный индекс в % от нормы	< на 10%	< на 18%	< на 33%
Общее периферическое сопротивление сосудов (в % от нормы)	< на 8%	< на 13%	< на 28%
ЧСС	60±2	50±3	ниже 40±2
pO_2 арт (мм рт. ст.)		80±1	74.1±0.3
pCO_2 арт (мм рт. ст.)	42.9±0.03		46.0±0.01

тов, не выражено, хотя в литературе описаны блоки А-V соединения (Kibler L. et al., 1977).

По нашим данным (Афанасьев В. В., Афонин Н. В., 1991), при тяжелом отравлении клофелином на ЭКГ отмечают синусовую брадикардию, при легкой степени отравления — сино-аурикулярную блокаду и выскальзывающие ритмы (33% из 12 больных, при продолжительной регистрации ЭКГ).

Клиническим вариантом нарушения гемодинамики при отравлении клофелином является развитие гипертензионного синдрома на фоне брадикардии. Такой тип нарушений гемодинамики редко отмечают у детей. Гипертензия преимущественно возникает в тех случаях, когда концентрация клофелина в крови очень велика (более 200 нг/мл). Сказывается прямое α_2 -миметическое влияние на гладкую мускулатуру сосудов. При этом артериальное давление меняется двуфазно: в начале отравления, в течение нескольких часов, оно может достигать весьма высокого уровня (200/140), а затем, по мере снижения концентрации препарата в плазме и усиления центрального компонента в действии, давление снижается до степени глубокой гипотензии (Domino L. et al., 1986).

Лечение отравлений клофелином

Принципы лечения включают:

- стабилизацию состояния больного,
- удаление невсосавшегося вещества,
- назначение антагонистов и проведение инфузионной терапии,
- осуществление эфферентных методов детоксикации,
- лечение осложнений и последствий отравления.

Стабилизация состояния больного

Так как у детей клофелин может вызвать остановку дыхания, то первоочередной мерой является обеспечение адекватного дыхания ребенка, назначения кислорода, введение воздуховода или проведение интубации трахеи. При необходимости с целью повышения артериального давления на догоспитальном этапе часто практикуют назначение преднизолона (3—2 мг/кг). Это мера эмпирическая, хотя и действенная, она позволяет поддерживать уровень давления у ребенка до его доставки в стационар. Сравнительных исследований о преимуществе преднизолона перед другими методами повышения давления мы не обнаружили. Больные с отравлением клофелином хорошо реагируют на проведение инфузионной терапии и на назначение препаратов-антагонистов (атропина, налоксона, реглана), поэтому вряд ли преднизолон следует считать препаратом выбора при данном типе отравления.

Нарушения дыхания

Депрессия дыхания при отравлении клофелином, вероятно, является следствием депримирующего действия препарата. У детей выраженная депрессия дыхания может приводить к развитию апноэ. Замечено, что степень гипотензии коррелирует со снижением pO_2 арт. При снижении артериального давления ниже 89 мм рт. ст. определяется гипоксия без гиперкапнии.

По нашим данным (см. табл. 18) средние значения КОС при второй степени тяжести составили: pO_2 арт = $80 \pm 0,1$ мм рт. ст.; pCO_2 = $42,9 \pm 0,03$ мм рт. ст.; pH = $7,354 \pm 0,01$; BE = -3 мэкв/л. При тяжелых степенях отравления значения КОС были: pO_2 арт = $74,1 \pm 0,3$ мм рт. ст.; pCO_2 = $46,0 \pm 0,01$ мм рт. ст.; pH = $7,333 \pm 0,02$; BE = $-4,5$ мэкв/л.

Биохимические изменения

Иногда определяют транзиторную гиперкалиемию и гипернатриемию. У детей часто формируется гипогликемия (Ellenhorn M., 1988), снижение температуры тела. В остальном обычные лабораторные показатели неспецифичны.

Мониторное наблюдение должно включать: измерение пульса, артериального давления, частоты дыхания, уровня сознания, величины зрачков и диуреза.

Удаление невсосавшегося яда

При отравлении клофелином рвоту не вызывают, т.к. препарат оказывает быстро развивающееся депримирующее действие. Промывание желудка проводят, если ребенок находится в сознании; коматозным больным — только после интубации трахеи. Считают, что по прошествии 4 и более часов промывание желудка не эффективно, т.к. клофелин быстро всасывается в кровь, однако при приеме больших доз адсорбция его, из-за снижения моторики кишечника, замедляется. К сожалению, конкретных данных в литературе по этому поводу мы не обнаружили. Энтеросорбцию проводят путем назначения активированного угля (или другого энтеросорбента) из расчета 1 г/кг на введение детям, и 60—100 г взрослым. Целесообразно назначение слабительного в виде сульфата натрия 250 мг/кг детям и 30 г взрослым.

Назначение антагонистов

Цель назначения антагонистов заключается в:

- устранении брадикардии;
- нормализации артериального давления;
- «пробуждении» больных.

Для д
ции клоф
конкурент
К первы
представ
лопрами
новые с
частност
дается в
(Афанас

Налок
и его гр
дорфина
фекты, в
хание и

Как с
с диагно
ях, хар
узкими
изошло
его групп
налоксо
ных сим
надо ду
централ
лином
связанн
эндорфи
листвен
локсон

Нази
сон, на
подъем
ния тах
чечнико
минов.

Еще
денных
ный, че
ворожд
этому
0,01 м
его вво
фекта
до 0,1
на на
го (0,0
5 мкг/
лении

Атр
чрезме
сосуди

Пр
ропин
раз в
атроп
ве инс

Для достижения этой цели при интоксикации клофелином назначают конкурентные и неконкурентные (функциональные) антагонисты. К первым относят толазолин, вторая группа представлена налоксоном, атропином и метоклопрамидом. Перспективной группой являются новые селективные серотониноблокаторы, в частности, зофран, однако этот препарат нуждается в дополнительной клинической оценке (Афанасьев В. В., 1997).

Налоксон — антагонист экзогенных (морфин и его группа) и эндогенных (энкефалины и эндорфина) опиатов. Он устраняет многие их эффекты, в частности угнетающее влияние на дыхание и на мозговое вещество надпочечников.

Как сказано в главе 9 I тома, его назначают с диагностической целью при любых отравлениях, характеризующихся угнетением дыхания, узкими зрачками, угнетением ЦНС. Если произошло отравление морфином или препаратом его группы, то внутривенное введение 0,1 мг/кг налоксона приведет к устранению всех названных симптомов. При отсутствии такого эффекта надо думать об отравлении другим веществом центрального действия. При отравлении клофелином налоксон вызывает небольшой эффект, связанный с устранением эффекта эндогенных эндорфинов, освободившихся в повышенных количествах. Влияние же самого клофелина налоксон не устраняет.

Назначая отравленному клофелином налоксон, надо иметь в виду возможность быстрого подъема артериального давления и возникновения тахикардии из-за освобождения из надпочечников задержанных эндорфинами катехоламинов.

Еще необходимо заметить, что у новорожденных детей $T_{0,5}$ налоксона более длительный, чем у подростков и взрослых детей, у новорожденных он составляет в среднем 3 ч, поэтому начальная доза препарата у них равна 0,01 мг/кг. При неэффективности первой дозы его вводят повторно через 2—3 мин. Если эффекта нет и от второй дозы, то ее увеличивают до 0,1 мг/кг (Rogers, 1989). Целесообразным, на наш взгляд, является способ насыщающего (0,01—0,1 мг/кг) и поддерживающего (до 5 мкг/(кг·мин)) введения налоксона при отравлении клофелином.

Атропин — М-холинолитик, устраняющий чрезмерное влияние ацетилхолина на сердечно-сосудистую систему.

При легкой и средней степенях тяжести атропин вводят в мышцу 2—3 раза в сутки и 4—5 раз в сутки соответственно. Тяжелым больным атропин вводят в вену 6—8 раз в сутки в составе инфузионной терапии. Величина доз атропи-

на детям колеблется от 0,01 до 0,03 мг/кг в зависимости от возраста.

При интоксикации клофелином больные хорошо реагируют на атропин, однако недостатком препарата является выраженная тахикардия, которая возникает непосредственно после введения препарата [и у взрослых сопровождается изменениями на ЭКГ в виде снижения амплитуды зубца Т в грудных отведениях (V1-V4)]. Этот эффект развивается за счет холинолитического действия атропина и вызывает нарушения по типу субэпикардальной ишемии, что на фоне отравления клофелином создает риск развития аритмии.

Вторым недостатком атропина является кратковременность действия. Прекращение инфузии (или завершение действия при дискретном введении атропина) приводит к возобновлению кардиодепрессивного эффекта клофелина.

Назначение атропина микроструйно в дозах 0,1—0,3 мкг/(кг·мин) позволяет удерживать показатели гемодинамики на достигнутом уровне более длительное время.

Наконец, атропин при всех способах введения не устраняет центрального депримирующего эффекта клофелина, т.е. активация гемодинамики не сопровождается «пробуждением» больных.

Введение тремблекса в качестве неконкурирующего антагониста показало, что умеренная кардиостимуляция сопровождается усилением депримирующих свойств клофелина.

В табл. 19 представлены центральные эффекты реглана (0,5 мг/кг болюс +0,25 мг/кг поддерживающая доза при скорости 1 мл/мин) и зофрана (0,03 мг/кг болюс +0,09 мг/кг при скорости 1 мл/мин) после однократного введения.

Из таблицы следует, что наибольшую активность оказал зофран — 5-НТ₃ серотониноблокатор. Следует отметить, что при увеличении насыщающей дозы этого препарата до 0,05 мг/кг больные тяжелой степени становились способными разговаривать, отвечать на вопросы и даже ходить без посторонней помощи, однако действие зофрана при отравлении клофелином требует дополнительного изучения.

Метоклопрамид (реглан, церукал) — блокатор дофаминовых (D₂) и серотониновых (5-НТ₃) рецепторов в ЦНС, активатор холинергических процессов в желудочно-кишечном тракте.

Метоклопрамид назначают в вену, сначала в дозе 0,5 мг/кг (болюсно), а затем по 0,25 мг/кг в 400,0 мл 5% р-ра глюкозы, скорость введения составляет 1—2 мл/мин.

Введение метоклопрамида (как дискретное, так и болюсное) устраняет депримирующее

действие клофелина и даже увеличивает показатели гемодинамики при благоприятной картине ЭКГ. Механизм терапевтического эффекта метоклопрамида до конца не ясен.

Мы предлагаем следующее объяснение механизма действия метоклопрамида при отравлении клофелином.

Центральные α -адренергические влияния сосредоточены преимущественно в диэнцефально/мезэнцефальных зонах головного мозга, в которых определяют высокую плотность других моноаминергических (серотонин- и дофаминергических) нейронов (Kendall D. et al., 1984). Проекция моноаминергических путей уходит в солитарный тракт (регуляция ССС), locus ceruleus и гарне нисле (регуляция поведенческих реакций, сна/бодрствования, боли), в дорсальные и вентральные преоптические, ретинальные и нейроны обонятельной луковицы (зрение, обоняние) и многие другие области.

Само «синее пятно» и латеральный тегментарный комплекс являются наибольшим сосредоточением норадренергических нейронов, и эти образования вовлечены в сферу действия клофелина (см. раздел «Механизм действия»). Длинные аксоны с норадренергической нейротрансмиссией проецируются в четыре основных места: ствол мозга, таламус, кору мозга и мозжечок, и повышают возбудимость последних (см. схему 3). Блокада клофелином α_2 -рецепторов сопровождается развитием синдрома угнетения с «выпадением» соответствующих эффектов, осуществляемых за счет норадренергической нейротрансмиссии.

Два дофаминергических кластера клеток сосредоточены преимущественно в мезостриальной и мезо-лимбико-кортикальной областях среднего мозга (ретро-бульбарный отдел, черная субстанция, вентральная покрышка) и диэнцефальной области (таламо-гипофизарные,

интраталамические и вентро-латеральные преоптические области мозга), — откуда дофаминергические пути идут к таламусу, сетчатке глаза, обонятельной луковице и другим образованиям мозга (см. схему 3).

Между моноаминергическими нейронами существуют теснейшие функционально-анатомические взаимосвязи (дендро-дендритные, аксо-дендритные, тело-дендритные), и многие из них осуществляются по принципу ко-трансмиссии (здесь необходимо отметить участие нейропептидов и других аутокоидов, что дает возможность поиска более эффективных средств лечения отравлений клофелином).

Стимуляция D_2 -рецептора сопровождается выходом норадреналина из его пресинаптических терминалей, и очень часто психо-моторное возбуждение (норадреналин) сопровождается развитием бредовой симптоматики (дофамин), и наоборот. Соответственно блокада D_2 -рецептора церукалом будет сопровождаться выходом норадреналина и стимуляцией перечисленных выше норадренергических зон мозга. Действительно, у больных, которым мы вводили церукал, регистрировали эффект «пробуждения», улучшение зрения и обоняния, активацию гемодинамики и резкое увеличение концентрации пролактина в плазме крови.

Особенно следует подчеркнуть увеличение pO_2 арт и положительную динамику амплитуды зубца Т в грудных отведениях (V_1-V_4) при назначении метоклопрамида. Положительным его свойством следует также считать стимуляцию моторики кишечника, что очень важно в условиях интоксикации клофелином. (Сказывается холинопозитивный эффект препарата.)

К недостаткам препарата следует отнести кратковременность действия и необходимость его назначения в больших дозах для получения «пробуждающего» действия. Потенциальным

Таблица 19

Сравнительная активность пробуждающего действия (по шкале Глазго) антагонистов различных медиаторных групп при остром отравлении клонидином ($M \pm m$) (Афанасьев В.В., 1994)

Препарат	Баллы по шкале Глазго	
	средняя степень отравления	тяжелая степень отравления
клонидин	$11,2 \pm 0,03$ (11,8–10,6)	$10,5 \pm 0,09$ (10,4–10,3)
атропин	нет эффекта	нет эффекта
реглан	$12,8 \pm 0,06$ (13,5–12,1)	$11,8 \pm 0,2$ (12,7–10,9)
зофран	$14,0 \pm 0,19$ (14,2–13,8)	$13,3 \pm 0,2$ (14,2–11,7)
тремблекс	нет эффекта	нет эффекта

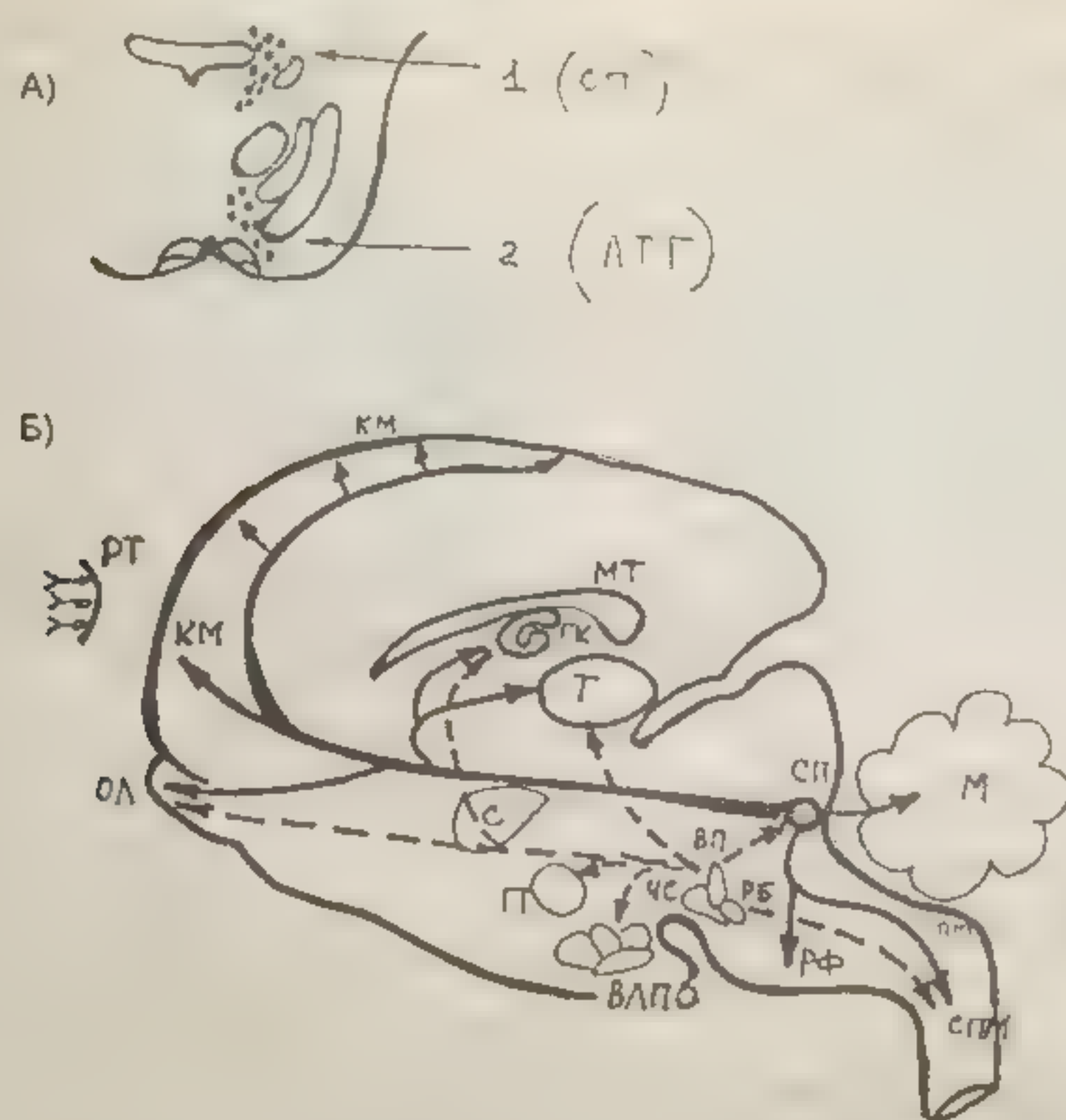


Схема 3. Локализация и взаимосвязи моноаминергической (норадреналин, дофамин) нейротрансмиссии, участвующей в эффектах клофелина и церукала

Условные обозначения:

А). Схема среза среднего мозга

1. Синее пятно (СП)

2. Нейроны латеральной тегментарной группы (ЛТГ)

Б). Проекция норадренергической трансмиссии в различные отделы мозга (жирная линия)

Проекция дофаминергической трансмиссии в различные отделы мозга (пунктир)

Обозначения структур мозга: РТ — ретина, КМ — кора мозга, ОЛ — обонятельная луковица, Т — таламус, ГТ — гипоталамус, ПМ — продолговатый мозг, МТ — мозолистое тело, РФ — ретикулярная формация, СПМ — спинной мозг, ЧС — черная субстанция, РБ — ретро-бульбарное ядро, ВП — вентральная покрышка, ВЛПО — вентро-латеральная преоптическая область, СП — синее пятно, ГК — гиппокамп, С — стриатум

побочным эффектом следует считать возможность развития экстрапирамидных и других нарушений, свойственных всем нейролептикам.

В табл. 20 представлены данные сравнительной оценки действия атропина и метоклопрамида при отравлении клофелином у взрослых.

Из таблицы следует, что атропин способен устранять S-A блокаду за счет холинолитического действия, а метоклопрамид — субэпикардальную ишемию, поэтому комбинированное применение двух антагонистов целесообразно.

Толазолина гидрохлорид

Толазолин — α -адренолитик с внутренней симпатомиметической активностью, способностью освобождать эндогенные катехоламины и гистамин из тканей, оказывающий прямое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру сосудов. Одно время его пытались применять как антагонист клофелина при отравлении им, характеризующемся артериальной гипертензией и брадикардией (Screber R., Kanzman N., 1981). Но большинство авторов рассматривают его как слабый антагонист клофелина, не способный устранить выраженные симптомы от-

равления. К тому же он сам может вызвать тяжелую гипертензию, тахикардию и аритмию (Olsson J., Pruitt A., 1983). Поэтому при отравлении клофелином, проявляющемся в артериальной гипотонии, более эффективно и безопасно производить внутривенную инфузию дофамина.

Назначают толазолин тогда, когда исчерпаны все другие возможности фармакологического лечения. Недостатками его являются неуправляемая гипотензия и гипертензия.

При отсутствии толазолина гипертензионный синдром купируют назначением антагонистов кальциевых каналов, фентоламином или любым другим периферическим вазодилататором. При лечении гипертензии следует помнить, что она является транзиторной и может перейти в неуправляемую гипотонию.

Особенности инфузионной терапии

В составе инфузионной терапии назначают реополиглюкин, растворы кристаллоидов, 10% раствор глюкозы. Объем инфузии составляет 50—100 мл/(кг·сут). С учетом рК клофелина инфузионные среды «закисляют» аскорбиновой

кислотой в дозе 10 мг/кг. Инфузионные растворы должны быть теплыми.

Симптоматическим средством является допинг, доза которого зависит от состояния гемодинамики.

Хирургические методы детоксикации

Теоретически, экстракорпоральная детоксикация не должна являться эффективным мето-

дом лечения отравлений клофелином, т.к. объем распределения препарата достаточно велик, однако существует опыт работы токсиколого-гемосорбционной бригады 20 станции скорой медицинской помощи, которая проводит гемосорбцию на догоспитальном этапе с положительным результатом.

Особенности клинического течения интоксикации, на которые следует обращать внимание в токсикогенной и соматогенной фазах отравления клофелином

Токсикогенная фаза

Клофелин является «хрононегативным» ядом, который вызывает развитие «симпатолитического» синдрома. Основными клиническими признаками этого синдрома являются:

при внешнем осмотре больного:

миоз, сухость слизистых, брадикардия, гипотензия, гипотония скелетных мышц, гипотермия, снижение перистальтики кишечника;

при функциональном обследовании:

снижение сердечного выброса, периферического сопротивления сосудов, брадиаритмия, блоки проведения, гипоксия без гиперкапнии;

при лабораторном обследовании:

гиперкалиемия, гипернатриемия, гипогликемия у детей, гипергликемия у взрослых.

В токсикогенной фазе следует проводить мониторинг за ребенком, контролируя состояние дыхания, гемодинамики, уровень сознания и объем диуреза. При угрожающей брадикардии и гипотензии проводят инфузионную терапию, в состав которой включают необходимые антагонисты (налоксон или метоклопрамид и атропин). При развитии гипертензии на фоне брадикардии применяют периферические вазодилататоры. Все препараты целесообразно вводить в вену медленно. Оптимальным является

режим насыщающего и поддерживающего введения. Ребенка необходимо согревать.

С учетом длительного выведения клофелина наблюдение за ребенком продолжают в течение 24 ч после восстановления работы функциональных систем (гемодинамики и дыхания). Следует обратить внимание на длительность сомноленции, сопора или комы, т.к., по данным В.А. Лукина (1995), клофелин вызывает нарушение когнитивных функций, выраженность которого зависит от длительности угнетения ЦНС.

Соматогенная фаза протекает без особенностей. Профилактикой когнитивных нарушений является раннее восстановление нормального уровня сознания в токсикогенной фазе (Лукин В.А., 1995).

В качестве иллюстрации приводим следующий пример.

Больная Г., 19 лет (история болезни 7277), доставлена в Токсикологический центр Института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе 5/12/88 из поезда линейной бригадой с диагнозом «острое отравление клофелином». На ДГЭ введены кофеин 20%—2,0 мл + кордиамин 2,0 мл в/в, преднизолон 30 мг в/в. При поступлении P_s 32 уд/мин, АД 55/?, сопор-сомноленция, резко выраженная мышечная гипотония, миоз.

Таблица 20

Влияние атропина и метоклопрамида на pO_2 арт и показатели деятельности сердца ($M \pm m$).
Отравление клофелином, средняя степень тяжести (Афанасьев В.В., Афонин Н.В., 1992)

Препарат	Клофелин (без лечения)	Клофелин + атропин	Клофелин + метоклопрамид
Показатель			
ЧСС (уд/мин)	40±2,4	72±2,1	60,8±3,1 **
pO_2 арт (мм рт. ст.)	80±0,1	81±0,2	88±1,7* **
Устранение синоаурикулярной блокады	33% (у 11 из 33)	12,5% (у 2 из 16)	28% (у 2 из 7)
Снижение амплитуды зубца T_4 в грудных отведениях	6,2±0,2	7,1±0,2	4,5±0,1* **

* $P = 0,05$ по сравнению со второй группой.

** $P = 0,05$ по сравнению с первой группой.

влажная кожа нормальной температуры и окраски, сухость слизистых. Назначены реополиглюкин, атропин + преднизолон в/в. Через 15 мин P_s 62 уд/мин, АД 75/40, со стороны ЦНС без динамики. Показатели КОС: pH 7,322; $pCO_2 = 45,9$; $pO_2 = 75,1$ мм рт.ст. Сахар крови 5,8 ммоль/л; $K^+ = 6,7$; $Na^+ = 162$ ммоль/л. Через 30 мин P_s 60 уд/мин, АД 90/60. ЦНС без динамики. На фоне реополиглюкина

введен реглан в дозе 0,5 мг/кг. После болюса P_s и АД прежние, но больная открывает глаза, четко различает предметы, отмечает тяжесть в голове. Удаётся собрать анамнез. После поддерживающего введения — продуктивный контакт, самостоятельно встает, устойчива в позе Ромберга. В последующем получала атропин + реглан (в/в+в/м). Выписана на 3 сутки в удовлетворительном состоянии.

1.5. Отравления резерпином

Резерпин-рауседил, раупазил, раунатин-раувазан, рауваплекс, серпазил

Общие положения

Алкалоид резерпин является основным действующим началом кустарника «Раувольфия змеевидная». По фармакологическому действию он относится к группе симпатолитиков, по клиническому эффекту — к гипотензивным средствам и нейролептикам. Алкалоид резерпин входит в состав препаратов раувольфии: раунатин, раувазан и рауваплекс, содержащих также и другие алкалоиды раувольфии. Эти препараты отличаются от резерпина менее выраженным центральным действием и применяются как гипотензивные средства. Резерпин выпускают в виде таблеток по 0,1 и 0,25 мг. В дозе 0,1 мг он входит в состав препарата «Депрессин» (порошки А. Л. Мясникова), содержащего еще дибазол — 20 мг, гипотиазид — 25 мг и этаминал-натрий — 50 мг. Резерпин входит в состав и других комбинированных препаратов (кристипин, трирезид).

Вещества группы резерпина в целом малотоксичны, и отравления ими, как правило, заканчиваются выздоровлением. Смертельные дозы препаратов как для взрослых, так и для

детей окончательно не установлены. Однако известно, что дети намного менее устойчивы к токсическому действию резерпина, чем взрослые. Серьезное отравление у них может возникнуть уже при приеме всего 0,5—1,0 мг резерпина. Прием 5—6 мг вызывает серьезное отравление. Смертельной принято считать дозу 15 мг. Вместе с тем описано закончившееся выздоровлением отравление ребенка 1 года 8 мес, принявшего 260 мг резерпина. Взрослые намного более выносливы, однако описана гибель взрослого мужчины после приема 15 мг препарата. Смерть при отравлении резерпином наступает в результате возникновения ортостатического коллапса и отека легких.

Поскольку эффект резерпина длителен, то даже после полного выведения его из организма (обычно 2—3 дня) полностью симптомы интоксикации не исчезают, некоторые из них сохраняются в течение 2 недель.

Осложнения интоксикации резерпином (образование язв в желудке, астено-вегетативный синдром) сохраняются длительное время.

Токсикокинетика

Резерпин плохо растворяется в воде и спирте. Из кишечника всасывается медленно. После всасывания он частично подвергается превращению в печени, частично выводится с мочой. По этой причине при заболевании почек и печени выносливость к нему снижается.

Основные показатели фармакокинетики резерпина:

$pK = 6,1$; связанная с белками плазмы фракция — 40%; биодоступность — 30—40%; $T_{0,5}$ 50—170 ч; V_d 4—10 л/кг; CE 0,0001—0,001 мкг/мл; $C_{max} = 1—3$ ч.

Основные метаболиты: триметоксибензойная кислота, резерпиновая кислота, метилрезепат.

$Ae_{24} = 3\%$ почками в виде триметоксибензойной кислоты, 3% в неизмененном виде, 60% и более с фекалиями.

У женщин, принимающих резерпин во время беременности, рождаются дети с нарушениями внешнего дыхания, развивающегося из-за отека слизистой оболочки носа (Kuemmerle H. et al., 1987).

Патогенез и клиническая картина отравления

Механизм действия резерпина состоит в необратимой блокаде систем, обеспечивающих накопление и хранение норадреналина, адрена-

лина, дофамина и серотонина в гранулах нервных окончаний симпатических нервов, хромофинных клеток, аксонах адренергических и се-

ротонинергических нейронов. Эта блокада ведет к опустошению запасов биогенных аминов в центральной и периферической нервной системе. Резерпин вызывает также высвобождение гистамина из гранул тучных клеток.

Функции гранул восстанавливаются медленно, иногда через 2 нед., однако эффект резерпина исчезает скорее, параллельно с восстановлением способности нейронов удерживать биогенные амины вне гранул. Нарушение метаболизма аминов вызывает дискоординацию функций центральной нервной системы и ряд периферических эффектов. Ретикулярная формация ствола приходит сначала в состояние возбуждения, а затем — угнетения. Активность симпатического отдела гипоталамуса подавляется, а парасимпатического возрастает. Конечным результатом отравления резерпином является возникновение снотворного, нейролептического, гипнотического и гипотензивного эффектов. Особенность отравления резерпином заключается в выраженном нарушении водного баланса, из-за задержки жидкости в организме.

При приеме очень больших доз препарата сначала развивается сонливость, а затем — сомнолентность, отличная от наркотической. Отличие состоит в сохранении или даже усилении спинномозговых рефлексов и возможности пробуждения отравленного. При еще более тяжелом отравлении развивается кома. Особенно опасно возникающее в прекоматозном состоянии угнетение отделов центральной нервной системы, регулирующих сосудистый тонус, дыхание и температуру тела. Это угнетение сочетается со снижением функциональных возможностей симпатического отдела нервной системы и склонностью к коллапсу. Опасной является также тенденция резерпина вызывать набухание слизистой гортани и носа, а также и отек легких, что, вероятно, связано с изменением активности простагландинов и гистамина. Зарегистрировано покраснение конъюнктивы, снижение температуры тела ребенка.

При отравлении легкой степени дети вялые, сонливые, заторможенные. При осмотре отмечают гиперемию и одутловатость лица, гиперемию слизистых оболочек, красные губы, затруднение носового дыхания. Ребенок начинает говорить «в нос». Тонус мышц снижен, рефлексы не изменены, патологических рефлексов не определяют. Отмечают сужение зрачка, часто птоз, склонность к брадикардии (ЧСС меньше 70), АД умеренно снижено (до 100 мм рт.ст.), тоны сердца приглушены. Кожные покровы теплые, розовые, влажные. Наблюдается тошнота, рвота, понос, боли в животе. Таким образом, при отравлении резерпином легкой степени

у детей развивается синдром оглушения с периферическим «холинергическим» автономным синдромом. Важной особенностью последнего, при названном отравлении, является сухость во рту.

Следует отметить, что первоначально могут развиваться умеренная гипертензия и даже тахикардия, сменяющиеся в течение нескольких часов (до суток) гипотензией и брадикардией. Развитие симптомов отравления резерпином может быть отсрочено во времени (до 7 ч).

Отравление средней степени тяжести проявляется развитием сомнолентности и дальнейшим снижением АД (до 80 мм рт.ст.). Тенденция к брадикардии сохраняется (ЧСС до 60). Симптомы со стороны вегетативной нервной системы прогрессируют: развивается миоз (реакция зрачка на свет сохранена), гипергидроз, элементы бронхореи, отек слизистых оболочек, задержка мочеиспускания. Кожные покровы теплые (иногда температура тела повышается до 38°C), гиперемированы, отечны, влажные. У ребенка может образовываться сыпь и гиперемия склер, что существенно затрудняет диагноз отравления. Тонус мышц снижен. Язык сухой, живот мягкий, перистальтика сохранена. Выраженное повреждающее действие резерпина на слизистую оболочку желудка связано с избыточной активацией его холинергических структур, повышенной секрецией гистамина и гастрина, нарушающих трофику тканей и приводящих к эпигастральным болям. Частота дыхания снижена, дыхание глубокое. При аускультации в легких выслушиваются хрипы, тоны сердца глухие. На этой стадии отравления возможно развитие нарушений ритма сердца, по типу выскальзывающих ритмов, а также развитие блоков проведения (Афонин Н.В., 1993). Крайне опасным осложнением этой стадии отравления, особенно у детей, склонных к аллергическим реакциям, является возможность развития отека гортани. Следует отметить, что при отравлении второй степени можно выявить неврологические симптомы: тремор рук, дрожание нижней челюсти и другие нарушения, свойственные лекарственному паркинсонизму. Патологических рефлексов нет.

Отравления тяжелой степени характеризуются стойким угнетением сознания, сопором или комой. Кома может осложняться вегетативными нарушениями, вызываемыми резерпином. Сохраняется вегетативная симптоматика (миоз + гипергидроз + гипотензия). Кожные покровы влажные, бледные, температура тела снижена. Определяется симптом «белого пятна», резко выраженная гипотензия (ниже 60 мм рт.ст.),

склонность к коллапсу, малый пульс, тахикардия. Дыхание поверхностное, тахигипопноэ. В легких влажные хрипы, склонность к развитию отека. Резко развивающаяся брадикардия является прогностически неблагоприятным признаком. Жизнеопасным осложнением этой стадии является резистентный к лечению коллапс, отек гортани, отек легких.

Дифференциальная диагностика

Ее проводят с отравлениями «брадикардическими» ядами (клофелином, β -адреноблокаторами, фенотиазинами, блокаторами кальциевых каналов), с препаратами, вызывающими красноту кожи (борной кислотой, клофелином, нифедипином, никотиновой кислотой, эрготамином, алкоголь-тетурамовой реакцией); с инфекционными заболеваниями (пищевыми токсикоинфекциями, инфекциями ЦНС), с черепно-мозговой травмой.

При анализе состояния ребенка следует помнить, что резерпин вызывает «холинергический» синдром, особенностью которого является отечность лица и прогрессивное снижение артериального давления. Отравления клофелином, верапамилем вызывают выраженную брадикардию, гипотензию и гипотонию мышц. Вегетативные проявления, такие как гиперемия, саливация, усиление перистальтики кишечника, боли в животе, понос — не характерны; при отравлении клофелином, наоборот, перистальтика кишечника нарушена, кожные покровы бледные, рвота не характерна. При отравлении β -блокаторами брадикардия более выражена, чем при отравлении резерпином, кожные покровы «мраморные», определяется гипогликемия, отсутствие миоза, на ЭКГ блоки проведения по типу Мобиц I (2), в то время как при отравлении резерпином чаще встречаются выскальзывающие ритмы. Отравление фенотиазинами всегда сопровождается тахикардией с «антихолинергическим» синдромом. При отравлении борной кислотой первоначально доминируют симптомы со стороны ЖКТ (рвота, понос) при отсутствии автономных синдромов.

Наиболее сложными следует считать случаи тяжелых отравлений резерпином, при позднем поступлении детей в стационар, когда развивается кома, тяжелая гипотензия, экзотоксический шок. В таких случаях дифференциальную диагностику коматозного состояния следует проводить с комой при черепно-мозговой травме (ЧМТ), связанной с ушибом мозга, и токсико-инфекционной комой.

Случай, когда при ЧМТ у ребенка развивается экстрапиримидная и мозжечковая симпто-

Большие дозы резерпина могут провоцировать развитие аритмии, особенно сложные нарушения ритма сердца возникают при сочетании приема резерпина с сердечными гликозидами, резерпина с β -адреноблокаторами, резерпина с хинидином. Принятый в изолированном виде резерпин может вызывать загрудинные боли.

матика (наблюдаемая при отравлении резерпином) или когда ЧМТ протекает по гипотоническому типу (с развитием брадикардии, гипотензии и стертой очаговой симптоматикой), представляют большие трудности для дифференциальной диагностики. Следует помнить, что ЧМТ практически всегда сопровождается развитием горизонтального нистага, анизокорией при наличии гематомы, нарушением положения глазных яблок, синдромом компрессии головного мозга. Развитие брадикардии может свидетельствовать о тяжести состояния при ЧМТ (Михельсон В. А. и др., 1988).

Решающим фактором в постановке диагноза являются функциональные методы (Эхо ЭГ, ЭЭГ, компьютерная томография), люмбальная пункция (при глубокой коме и при подозрении на внутричерепную гематому пункция противопоказана). Также имеют значение оценка автономного синдрома у больного в коматозном состоянии (миоз + гиперемия + гипергидроз + отечность лица + усиление перистальтики кишечника), данные анамнеза и результаты химико-токсикологического анализа.

Токсико-инфекционная кома при менингитах, менингококккемии, энцефалитах также протекает с развитием синдрома угнетения на фоне выраженных циркуляторно-метаболических расстройств. При эндотоксикозе отсутствует комплекс признаков автономного синдрома, выявляется полиорганная недостаточность (шоковое легкое, недостаточность почек и печени, нарушения гемореологии и т. д.), грубые изменения метаболизма, характерны изменения периферической крови (нейтрофилез со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ, тромбоцитопения и т. д.).

У детей с выраженным болевым синдромом в эпигастриальной области следует исключить хирургическую патологию органов живота. Особую категорию больных при отравлении резерпином представляют дети с язвенной болезнью, синдромом Мэллори-Вейса, синдромом Рандю-Ослера и др. В таких случаях всегда существует опасность возникновения желудочного кровотечения.

Л
Включ
тест на с
КОС, ЭК
других фу
графия, к
лени эндо

— ста
— пр
тельных
— пр
го диурез
— хи
— си
осложнен
1. Пр
чивают а
ной вене
Мероп
ки завис
ком врем
руются д
намики:

Гипот
— ин
— ат
— до
(по с

Прод
(гем
Пров
с отр
(про

При
12—24
виваетс
хикарди
цесс ра
отв. раз

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Включает клинический анализ крови и мочи, тест на скрытую кровь; контроль электролитов, КОС, ЭКГ, оценку гемодинамики. Проведение других функциональных исследований (ЭЭГ, эхография, компьютерная томография, оценка степени эндогенной интоксикации и пр.) осуществ-

ляют по показаниям. При химико-токсикологическом исследовании резерпин определяют в моче. Есть сообщения о том, что отравление резерпином сопровождается катехоламинемией, сохраняющейся на протяжении нескольких суток (Gilman A. et al. 1996).

Принципы лечения

- стабилизация состояния больного;
- промывание желудка, назначение слабительных и энтеросорбентов;
- проведение гемодилюции, форсированного диуреза, инфузионной терапии;
- хирургические методы детоксикации;
- симптоматическая терапия и лечение осложнений.

1. При поступлении больных в коме обеспечивают адекватную вентиляцию, доступ к крупной вене.

Мероприятия по стабилизации гемодинамики зависят от типа ее нарушения. При коротком времени экспозиции (до 4—6 часов) формируются два основных типа нарушений гемодинамики:

- гипотензия + брадикардия;
- гипертензия + брадикардия.

В данном интервале времени эти нарушения зависят от принятой дозы и являются следствием скорости резорбции резерпина. Вторым вариантом редкий, и его развитие, вероятно, зависит от индивидуальных особенностей рецепторного аппарата ребенка.

Каждый из перечисленных вариантов может осложниться развитием аритмии, чаще всего в виде S-A блоков (вследствие холинергического компонента действия резерпина) и (или) выскальзывающими ритмами. Стабилизация гемодинамики и устранение аритмии являются мероприятиями, которые проводят до промывания желудка (см. схему 4).

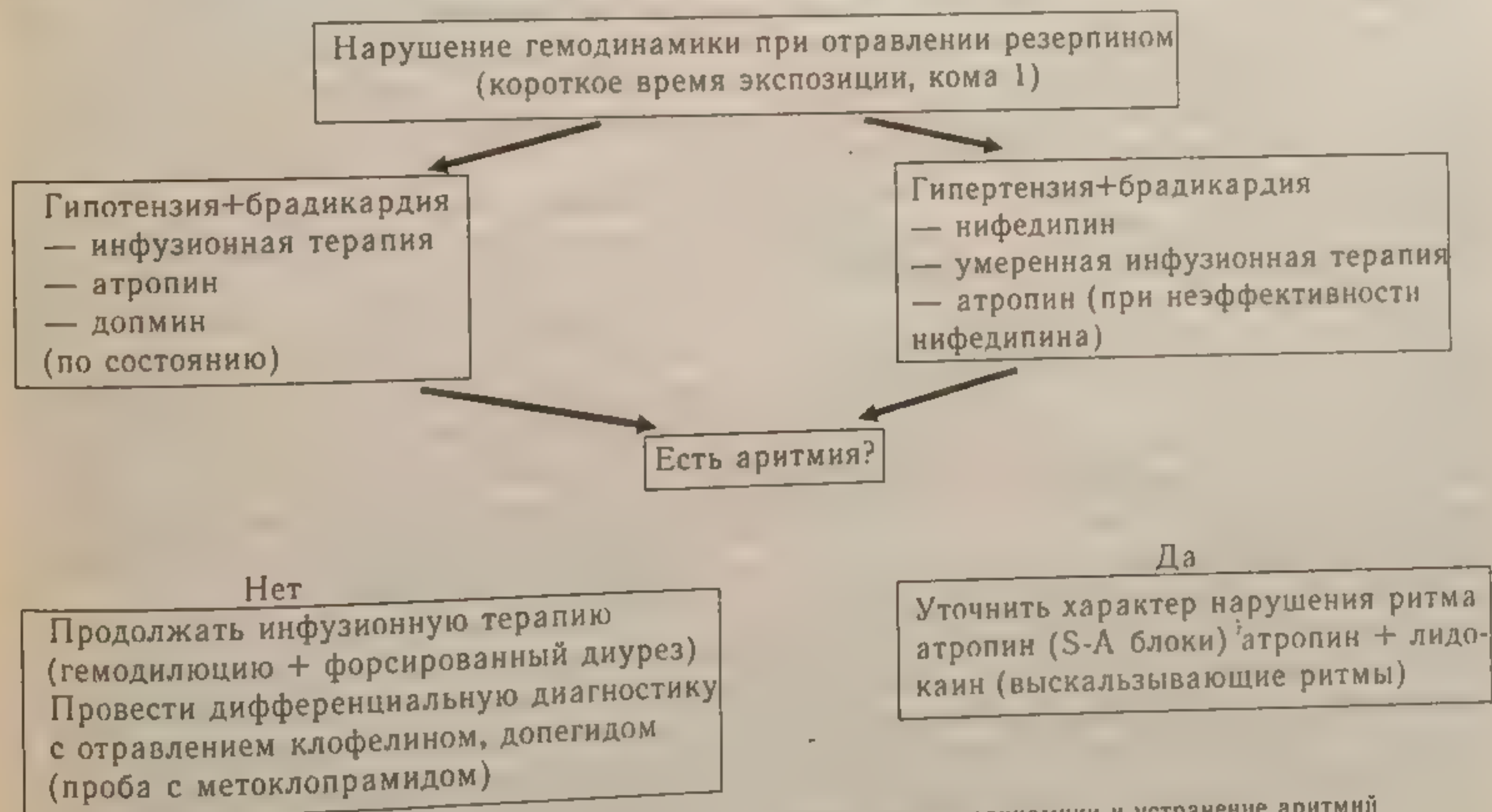


Схема 4. Схема мероприятий, направленных на стабилизацию гемодинамики и устранение аритмий

При длительном времени экспозиции (более 12—24 ч) и приеме больших доз у больных развивается кома, определяется гипотензия + тахикардия, которые по сути дела отражают процесс развития экзотоксического шока (см. соотв. раздел).

2. После мероприятий по стабилизации состояния больного промывают желудок, независимо от времени поступления в стационар, вводят энтеросорбенты, слабительные средства. Детям с выраженным отеком лица, глотки, гортани назначают преднизолон и атропин (по-

Таблица 21

Возможные результаты сочетания резерпина с препаратами других фармакологических групп

Препарат	ЧСС	Тонус бронхов	АД	Примечание
атропин	+	—	±	устраняет холинергический компонент в действии резерпина
адреналин	+++	—	+++	опасность аритмий, гипертония с последующим падением АД
анаприлин	— — —	+++	— — —	коллапс, выраженная брадикардия, развитие аритмий
норадреналин	—	—	+++	увеличение артериального давления, развитие застоя крови в легких, депонирование резерпина в кишечнике.
димедрол	+	—	—	угнетение сознания, снижение судорожного порога, снижение АД
лидокаин	—	±	—	снижение АД
иМАО	+	±	—	необратимый коллапс, после кратковременного увеличения АД
антидеполяризующие миорелаксанты	+	—	—	снижение АД, потенцирование гистаминергического действия резерпина
этанол	+	±	—	потенцирование гипотензивного действия резерпина, усиление седации

+ усиление, — ослабление, ± действие непредсказуемо.

следний для профилактики холинергического действия резерпина).

3. Больным с отравлением легкой степени назначают обильное питье, кордиамин в вену, кофеин под кожу. При отравлении средней степени тяжести проводят гемодилюцию и форсированный диурез обычным порядком, однако следует помнить о том, что отравления резерпином сопровождаются гипертонической дегидратацией, поэтому гемодилюцию целесообразно начинать с вливания гипотонических растворов (Дарроу, Гартмана).

Необходимо тщательно контролировать объем инфузии, т.к. отравление резерпином изменяет состояние водных секторов за счет увеличения концентрации антидиуретического гормона, действие которого при наличии брадикардии создает потенциальную угрозу развития отека легких. В этой связи умеренная стимуляция гемодинамики аналептиками (кофеином) оправдана. При отравлениях средней степени тяжести стабилизацию АД нужно стараться проводить без назначения вазопрессоров, чтобы избежать резкого увеличения АД, т.к. реакция сосудов на катехоламины может быть повышена. С этой целью больным на-

значают полиглюкин, белковые препараты, кортикостероиды. Осуществляют тщательный контроль за диурезом, обязательна аускультация легких. При развитии аритмии (выскальзывающих ритмов) назначают атропин, если у больного имеется склонность к брадикардии; при склонности к тахикардии назначают лидокаин, под контролем АД.

4. Тяжелым больным проводят детоксикационную гемосорбцию с одновременным лечением экзотоксического шока (см. соответствующий раздел). Среди вазопрессоров препаратом выбора является допмин; при отсутствии эффекта допмин комбинируют с норадреналином. Особенности токсического действия резерпина заключается в истощении запасов катехоламинов, поэтому введение названной комбинации должно быть длительным, дозы препаратов корректируют по состоянию ребенка.

5. Отравление резерпином сопровождается нарушением реологии мокроты и часто приводит к развитию пневмоний, поэтому антибактериальную терапию, если она необходима, назначают в ранние сроки. В табл. 21 представлены результаты сочетания резерпина с препаратами других групп.

Характеристики токсикогенной и соматогенной фаз, на которые следует обратить внимание

Резерпин представляет собой «хрононегативный яд», отравление которым сопровождается развитием «холинергического синдрома», особенностью которого является сухость во рту.

При тяжелых отравлениях развивается «симптоматический синдром», который при длительной экспозиции переходит в экзотоксический шок.

1. В токсикогенной фазе при осмотре больного определить «автономный» синдром, оценить нарушения гемодинамики и ритма сердца (если они есть), обратить внимание на развитие отека лица, глотки, гортани. Провести туалет ротовой полости, назначить противоотечную терапию (преднизолон) и атропин (для профилактики холинергических эффектов резерпина). Проводить умеренную волюм-терапию под контролем диуреза, тщательную аускультацию легких. Помнить, что при всех степенях тяжести отравления резерпин может вызывать «закупорку» носа у детей младшего возраста и ново-

рожденных, тем самым нарушать вентиляцию легких.

Больные с язвой желудка в анамнезе представляют группу риска в плане развития кровотечений вследствие ульцерогенного действия резерпина.

В связи с медленным развитием симптомов и длительным действием резерпина «бессимптомного» ребенка следует наблюдать не менее 72 ч.

2. В соматогенной фазе проводить лечение пневмонии, депрессии, обострения язвенной болезни желудка.

Список основной литературы к главе I

- Азизова С. С., Маркова И. В., Михайлов И. Б. и др. Сердечные гликозиды (кардиальные и внекардиальные эффекты) // Ташкент: Изд. Ибн-Сины. — 1992. — 104 с.
- Азизова С. С., Чекман И. С., Викторов А. П. Фармакология кардиоактивных средств в раннем онтогенезе // Ташкент: Мед., 1982. — 162 с.
- Афинасьев В. В. Острые отравления синаптотропными средствами, патогенез, клиника, диагностика, лечение с позиций медиаторного действия ядов // Авт. дисс. докт., — С.-Пб., 1994. — 39 с.
- Афинасьев В. В. Конкурентные и неконкурентные антагонисты в лечении острых отравлений клофелином // Клиника и лечение инфаркта миокарда и других неотложных состояний на догоспитальном этапе и в стационаре: Сб. трудов НИИСП — Л., 1991. — С. 107—113.
- Афонин Н. В. Фармакологические свойства некоторых производных кумарина. Дисс. канд., С.-Пб., 1985 г.
- Афонин Н. В., Бидерман Ф. М., Сосюкин А. Е. Гемодинамические и токсикокинетические аспекты лечения острых пероральных отравлений карбофосом на догоспитальном этапе. Клиника и лечение инфаркта миокарда и некоторых других неотложных состояний на догоспитальном этапе и в стационаре: Сб. трудов НИИ СП им. Джанелидзе — Л., 1991. — С. 100—107.
- Бударин Л. И., Сахарчук И. И., Чекман И. С. Физическая химия и клиническая фармакология сердечных гликозидов // Киев: Наукова думка. — 1985. — 200 с.
- Кликанова М., Манолов Хр. Отравление с цинаризином у двух детей в раннем возрасте // Педиатрия. — София, 1981. — Год XX, Бр. 6. — С. 645—647.
- Кузнецова О. Ю. Болевой синдром и его лечение у больных инфарктом миокарда и у пострадавших с травматическим шоком в условиях скорой помощи. // Дисс. докт., СПб., 1990, ГИДУВ, 317 с.
- Кузнецова О. Ю. Болевой синдром и его лечение у больных инфарктом миокарда и у пострадавших с травматическим шоком в условиях скорой помощи. // Автореф. докт. дисс. С.-Пб. 1990. — ГИДУВ.
- Лукин В. А. Фармакотерапия ментальных нарушений, вызванных острыми отравлениями нейротропными средствами. // Авт. дис. канд., С.-Пб., 1995, 18 с.
- Майский В. В. Сравнительная характеристика блокаторов кальциевых каналов // Эксп. и клин. фармакология. — 1994. — Т. 57. — № 4. — с. 75—78.
- Маркова И. В., Калиничева В. И. Педиатрическая фармакология // Л.: Мед. — 1987. — 495 с.
- Маркова И. В., Шабалов Н. П. Клиническая фармакология новорожденных. — С.-Петербург: Сотис, 1993. — 373 с.
- Михайлов И. Б. Сравнительное изучение центральных и кардиальных эффектов строфантина, дигоксина и их иммобилизованных аналогов. // Автореф. докт. дисс. — С.-Пб. — 1991. — 41 с.
- Софронов А. Г. Авт. дис. докт., С.-Пб., ВМА, 1995, 32 с.
- Холодов Л. Е., Яковлев А. С. Клиническая фармакокинетика. — М.: Мед., 1985. — С. 125—250.
- Afanasiev V. V., Green G. B. (abstr.) A control trial of the use of metaclopramide in clonidine poisonings // Ann Emerg. Med. — 1992. — V. 23. — P. 443.
- Anthony T., Jastremski M., Elliot W. Charcoal hemoperfusion for the treatment of combined diltiazem and metoprolol overdose // Ann. Emerg. Med. — 1986. — V. 15 — P. 1344—1348.
- Artman M., Berth R. Glonidin poisoning. A complex problem // Am. J. Dis. Child. — 1983 — V. 137 — P. 171—174.
- Auzepy Ph., Boukara N., Richard Ch., Giudicelli J. Intoxications aiguës par les bêtabloquants chez l'adulte // Ann. Cardiol et d'angiologie. — 1983. — V. 32, № 4. — P. 253—258.
- Banner W. Jr., Lund ME, Clawson L. Failure of naloxone to reverse clonidine toxic effect // Am. J. Dis. Child. — 1983. — V. 137. — P. 1170—1171.
- Berdeaux A., Guidicelli J. Plasma levels and pharmacodynamic activity of beta-adrenergic inhibitors // Therapie. — 1985. — V. 40. — P. 383—386.
- Bismuth C., Baud BY, Muszynski J. Intoxication aigue par les bêta-bloquants (80 cases) // Conc. Med. — 1989. — V. 111. — P. 1270—1272.
- Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. Drugs in pregnancy and lactation / 4th edit. — Baltimore; Maryland: Williams and Wilkins, 1994.
- Buckley N., Dawson AH, Howarth D. et al. Slow-release verapamil poisoning: use of polyethylene glycol whole-bowel lavage and high-dose calcium // Med. J. — 1993. — V. 158. — P. 202—204.
- Buckley NA, Whyte IM & Dawson AH. Overdose with calcium channel blockers (letter) // Br. Med. J. — 1994. — V. 308. — P. 1639.
- Cohen D., Youbg J., Nathanson J. Clonidine in Tourette's syndrome // Lancet. — 1979. — V. 2. — P. 551—553.
- Coltrill G. M., McAllister R. S., Guttles L. Propranolol therapy during pregnancy, labor and delivery. Evidence for transplacental transfer in impaired neonatal drug disposition // J. Pediatrics. — 1997. — V. 91. — P. 812—814.

- Domino L., Domino S., Stockstill M.* Relationship between plasma concentrations of clonidine and mean arterial pressure during an accidental clonidine overdose // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 1986. — V. 21. — P. 71—74.
- Doyon S., Roberts J.* The use of glucagon in a case of calcium blocker overdose // *Ann. Emergency Med.* — 1995. — V. 22, № 7. — P. 1129—1133.
- Edington R., Chagnon J., Steinberg W.* Clonidine (dixarit) for menopausal flushing // *C.M.A. J.* — 1980 — V. 123 — P. 23—26.
- Einzig S., Lucas R.* Glucagon: use in cardiac resuscitation of a propranolol-treated infant // *Ped. Cardiol.* — 1980. — V. 1, № 3. — P. 219—222.
- Epslein M., Kiel S., Victorica B.* Cardiac decompensation following verapamil therapy in infants with supraventricular tachycardia // *Pediatrics* — 1985 — V. 75. — P. 737—740.
- Frierson, Bailly D., Shultz T. et al.* Refractory cardiogenic shock and complete heart block after suspected verapamil-SR and atenolol overdose // *Clin Cardiol* — 1991. — V. 14. — P. 933—935.
- Frishman W., Jacob H., Eisenberg E., Ribner H.* Clinical pharmacology of the new betaadrenergic blocking drugs. Part 8. Self-poisoning with beta adrenoreceptor blocking agents: recognition and management // *Am. Heart J.* — 1979. — V. 98. — P. 798—811.
- Goldfrank L. (Ed.).* Goldfrank's Toxicologic Emergencies. — Appleton Publ. Comp., Inc., 1994. — P. 652—655.
- Goodman L., Gilman's A.* The Pharmacological basis of therapeutics. 9-th edition / J.G. Hardman, L.E. Limbird (Edit-in-Chief). — The McGraw Hill Companies, Inc., 1979.
- Halloran T., Phillips C.* Metoclopramid overdose // *Ann. Emerg. Med.* — 1981. — V. 10. — P. 524—527.
- Henry M., Kay M. M., Viccellio P.* Cardiogenic shock associated with calcium channel blockers and beta-blockers reversal with IV calcium chloride // *Amer. J. Emerg. Med.* — 1985. — V. 3. — P. 334—336.
- Hesse B., Pedersen J.* Hypoglycaemia after propranolol in children // *Acta med. Scand.* — 1973 — V. 193 — P. 551—552.
- Hunyor S., Brudstock K., Sommerville P.* Clonidine overdose. // *Brit. Med. J.* — 1975. — V. 2. — P. 23.
- Jaeger A., Sauder P., Kopferschmitt J. et al.* Diltiazem acute poisoning: hemodynamic and kinetic study (abstract 191) // *Vet. Hum. Toxicol.* — 1989. — V. 31. — P. 377.
- Johnston G., Harron D.* Attitudes to digoxin therapy after 200 years // *Int. Pharm. J.* — 1987 — V. 1 — № 1 — P. 7—10.
- Kibler L., Gazes P.* Effect of clonidine on atrioventricular conduction. // *J. Amer. Med. Assoc.* — 1977. — V. 238. — P. 1920—1932.
- Kobinger W.* Central alpha—adrenergic systems as targets for hypotensive drugs // *Rev. Physiol. Biochem Pharmacol.* — 1978. — V. 81. — P. 40—100.
- Lune A. S., Woodward M. R.* Massive propranolol overdose poorly responsive to pharmacotherapy: use of the intra-aortic balloon pump // *Ann. Emerg. Med.* — 1987. — V. 16. — P. 1381—1383.
- Langemeijer JJ, de Wiltd, de Groot* Centrally induced respiratory arrest: a main cause of death in beta-adrenergic antagonist intoxication // *Hum. Toxicol.* — 1986. — V. 5. — P. 65.
- Moore MA, Philippi P.* Clonidine overdose // *Lancet.* — 1976. — V. 2. — P. 694.
- O'Conner P.* Propranolol and pregnancy outcome (letter) // *Lancet.* — 1981. — V. 2. — P. 1168.
- Olson K., Pentel P., Kelley Y.* Physical assesment and differential diagnosis of the poisoned patient // *Med Toxicol.* — 1991. — V. 2. — P. 52—57.
- Oltmanns G., Schwela H., Kulick B., Knappe J.* Klinische Erfahrungen mit Beta-Blocker-Intoxikationen // *Card. — Ang. Bull.* — 1987. — V. 23 — № 3. — P. 60—64.
- Prichard B., Battersby L., Cruickshank J.* Overdose with β -adrenergic blocking agents // *Adv. Drug React. Ac. Pois. Rev.* — 1984 — V. 3 — № 2. — P. 91—111.
- Pitinger WA* Clonidine, a new antihypertensive drug // *N. Engl. J. Med.* — 1975. — V. 293. — P. 1179—1180.
- Radford D.* Side effects of verapamil in infants // *Arch. Dis. Child.* — 1983. — V. 58. — P. 465—466.
- Savina A.S.* Acute heart failure and its treatment in poisoning by cardiotoxic medicines // *Current Toxicology.* — 1993. — V. 1, № 3. — P. 115—121.
- Singh S. N., Lasin A., Cohen A.* Sotalol-induced torsade de pointes successfully treated with hemodialysis after failure of conventional therapy // *Am. Heart J.* — 1991. — V. 121 — P. 601—602.
- Starke K.* Regulation of norepinephrine release by presynaptic receptor systems // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* — 1977. — V. 77. — P. 1—124.
- Steiness E.* Positive inotropic drugs—digitalis // *Acta Med. Scand.* — 1986. — V. 219, suppl. № 707 — P. 63—64.
- Taboulet P., Baud F. J., Bismuth C.* Clinical Features and management of digitalis poisoning. Rationale for immunotherapy // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1993. — V. 31. — P. 247—261.
- Taboulet P., Cariou A., Bismuth C.* Pathophysiology and management of self-poisonings with beta-blockers // *Clinical Toxicol.* — 1993. — V. 31, № 4. — P. 531—551.
- Tui Y. T., Lo C. W., Chaw W. H.* Successful resuscitation and survival following massive overdose of metoprolol // *Brit. J. Clin. Practice.* — 1990. — V. 44. — P. 746—747.

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ I

- Tynan R., Fisher M., Ibels L.* Self-poisoning with propranolol // *Med. J. Aust.* — 1981. — V. 24 — P. 82—83.
- Weinstain R. S.* Recognition and management of poisoning with beta-adrenergic agents // *Ann. Emerg. Med.* — 1984. — V. 13. — P. 1123—1131.
- Weinstain R. S., Cole S., Knater H. B.* Beta-blockers overdose with propranolol and with atenolol // *Ann. Emerg. Med.* — 1985. — V. 14. — P. 161—163.
- Wingard L B (Ed.)* Human Pharmacology, molecular to clinical. — Mosby Year Book, Inc, 1991. — P. 167—182.

У д
(у под
питка
В р
ции в
возра
прием
В
bei Ki
ской к
голем,
этом 8
наблю
ме и Г
вано 1
ка был
Ча
ются
ные в
ков дл
ка ком
По
кологи
зарег
коголе
до 6 л
каций
ки (6
стрир

Пиво
Вино
Конья
Бренд
Ром
Виски
Водка
Джин
Ликер

2. ОТРАВЛЕНИЯ СПИРТАМИ

2.1. Отравление этанолом Спирт этиловый, водка, вино, пиво

Общие положения и эпидемиология отравлений

У детей могут быть и острые, и хронические (у подростков) отравления алкогольными напитками из-за приема их внутрь.

В раннем и дошкольном возрасте интоксикации в основном — случайные, в более старшем возрасте, особенно у старших школьников, — прием алкоголя намеренный.

В редакционной статье *Alkoholvergiftungen bei Kindern* (1981) сообщено, что в университетской клинике Германии дети, отравившиеся алкоголем, составляли 6—13% всех отравлений. При этом 80—90% — дети дошкольного возраста. По наблюдению J. Beattie с соавт. (1981), в Ноттингеме и Глазго в 1973—1984 гг. было госпитализировано 143 ребенка, из них 108 мальчиков. 53 ребенка были в возрасте до 7 лет и 90 — старше 7 лет.

Часто взрослые, в том числе родители, являются виновниками отравлений детей: совместные выпивки, использование спиртных напитков для улучшения аппетита или сна, постановка компрессов и пр.

По данным Американской Академии Токсикологических Центров, в 1992 г. в США было зарегистрировано 36842 случая контактов с алкоголем (включая острые отравления) у детей до 6 лет. Подобно большинству других интоксикаций, среди этих детей преобладали мальчики (63%), наибольшее число случаев зарегистрировано у детей после 3 лет.

У младших детей тяжелая интоксикация может развиваться при приеме 20—30 мл, а у старших детей от 100—200 мл 40% раствора этилового спирта (водки) или других спиртных напитков, содержащих разное количество этанола (см. табл. 22)

10—20 мл 95% этилового спирта могут оказаться смертельными для детей младшего возраста. Без лечения смертельная его доза для ребенка — всего 3,0 г/кг (Lovejoy F., 1982)

Острое отравление алкоголем может быть результатом употребления детьми не только алкогольных напитков, но и других жидкостей, содержащих этанол, в том числе парфюмерных изделий. Так, D. Scherger с соавт. (1988) сообщили о 123 случаях отравления детей моложе 6 лет парфюмерными средствами, содержащими 50—90% этилового спирта. Эти отравления не были тяжелыми, но у некоторых детей было угнетение ЦНС. Отравление ребенка может быть следствием и нанесения на кожу концентрированных растворов этанола. Так, E. Autrel с соавт. (1982) сообщили об отравлении этанолом ребенка 15 дней, которому по поводу буллезного поражения кожи применили примочки с 90% этанолом. Отравление возникло через 8 ч. В плазме крови ребенка отметили содержание этанола в концентрации 4,4 г/л. По литературным данным известно, что уже 4 г/л в крови

Таблица 22

Содержание этанола в различных напитках и препаратах (в объемных процентах).
Micromedex, Inc., 1987—1998

Пиво	4—6	Духи и одеколоны	более 50
Вино	10—20	Лосьоны после бритья	15—90
Коньяк	40—41	Препараты для полоскания рта	15—27
Бренди	35—40	Абсолютный спирт	100
Ром	40—41	Резиновый спирт	до 70
Виски	40—45	Препараты от кашля	0—25
Водка	40—41	Бронходилататоры	20
Джин	40—47		
Ликер	17—30		

может быть смертельной концентрацией, однако в журнале «Lanset» есть сообщение о выживании мужчины с концентрацией Э плазмы крови 1127 мг% (Berild D. et. al., 1981).

Хроническое отравление этанолом может наблюдаться у детей дошкольного и школьного возраста, постоянно употребляющих алкоголь. В разных странах это может происходить с неодинаковой частотой в зависимости от условий жизни и традиций данной местности. Так, R. Lopez с соавт. (1985) сообщили, что в Галиции употребление алкогольных напитков детьми в возрасте 5—14 лет — обычное явление. 71,6% детей этого воз-

раста уже употребляют эти напитки, в том числе 31,3% — ежедневно. Среднее количество употребляемых напитков в день — 10,4 мл — мальчиками и 5,9 мл — девочками. В основном пьют вино (83,2%), реже пиво (10,1%) и сидр (5,3%).

По данным P. Rogers с соавт. (1987), в США мальчики впервые употребляют алкоголь в 11,9 лет, девочки — в 12,7 лет. В 1985 г. в США 5% старшеклассников ежедневно употребляли алкоголь, 60% — в течение последнего перед обследованием месяца.

Об употреблении этанола подростками и детьми в России см. I том.

Токсикокинетика

Этиловый спирт очень хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, особенно у детей младшего возраста. Значительная часть его всасывается в желудке, где этанол задерживается из-за спазма пилорического сфинктера. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 40—90 мин. Если алкоголь принят натощак или с газированными напитками, всасывание происходит быстрее. Vd этанола 0,64 л/кг. Распределяется он во все органы и ткани в соответствии с их кровоснабжением, хорошо проникает в мозг.

J. Beattie с соавт. (1981) определили соотношение между уровнем этанола в крови ребенка и тяжестью его интоксикации. Они отметили, что при тяжелом отравлении в крови обнаруживают 21,7 ммоль/л (80 мг%), а при концентрации выше 43,4 ммоль/л (160 мг%) у детей развивается кома I.

Взрослые и старшие подростки более выносливы и менее чувствительны к этанолу. У них интоксикация возникает при более высокой концентрации этанола в крови (см. табл. 23).

Этиловый спирт подвергается биотрансформации в организме, преимущественно в печени.

Лишь 10% его выводится в неизмененном виде с мочой и с выдыхаемым воздухом.

Основной путь метаболизма этанола — окисление при участии цитозольной алкогольдегидрогеназы (АДГ), превращающей этанол в ацетальдегид, и митохондриальной ацетальдегиддегидрогеназы (АцДГ), превращающей ацетальдегид в ацетат, утилизируемый затем в цикле трикарбоновых кислот с образованием углекислоты и воды. Обе дегидрогеназы зависят от НАДН⁺, и в процессе окисления этанола снижается содержание окисленной формы этого фермента, но возрастает содержание восстановленной его формы, увеличивается отношение НАДН/НАД, что отрицательно сказывается на функции печени (см. ниже).

При хронической интоксикации этанолом его метаболизм осуществляется и при участии микросомальной этанол-окисляющей системы (МЭОС), функционирующей при участии цитохрома Р-450. Эта система превращает этанол в ацетальдегид, далее утилизируемый при помощи АцДГ. Метаболизм этанола с участием МЭОС осуществляется с помощью НАДФН. Этот путь не воспроизводит

Таблица 23

Концентрации этанола в крови у взрослых и стадии интоксикации

Концентрации*	Стадии интоксикации
0,5% (50 мг%)	Субклиническая фаза
1,2% (120 мг%)	Эйфория
2,5% (250 мг%)	Возбуждение
3,0% (300 мг%)	Оглушение
4,0% (400 мг%)	Сопор
5,0% (500 мг%)	Кома
7,0% (700 мг%)	Смерть от остановки дыхания

* Концентрации этанола в крови могут быть обозначены по-разному. Поэтому приводим соответствие различных единиц его измерения: 1 г/л = 100 мг% = 1‰ = 100 мг/дл = 0,1 г/100 мл = 0,1‰ = 27,1 ммоль/л = 0,127 об%.

запасы энергии, а производит тепло. В результате нарушается метаболизм печени, других тканей, снижается масса тела, нарушается рост и развитие организма.

Существует и третий путь метаболизма этанола, преимущественно функционирующий у ал-

коголиков, — пероксид-катализный. Его скорость зависит от наличия H_2O_2 . Продуктом обмена также является ацетальдегид, далее окисляемый при участии АЛДГ. Перекись водорода взаимодействует с НАДФ, превращая его в НАДФН, расходуемый в МЭОС (см. рис. 3).

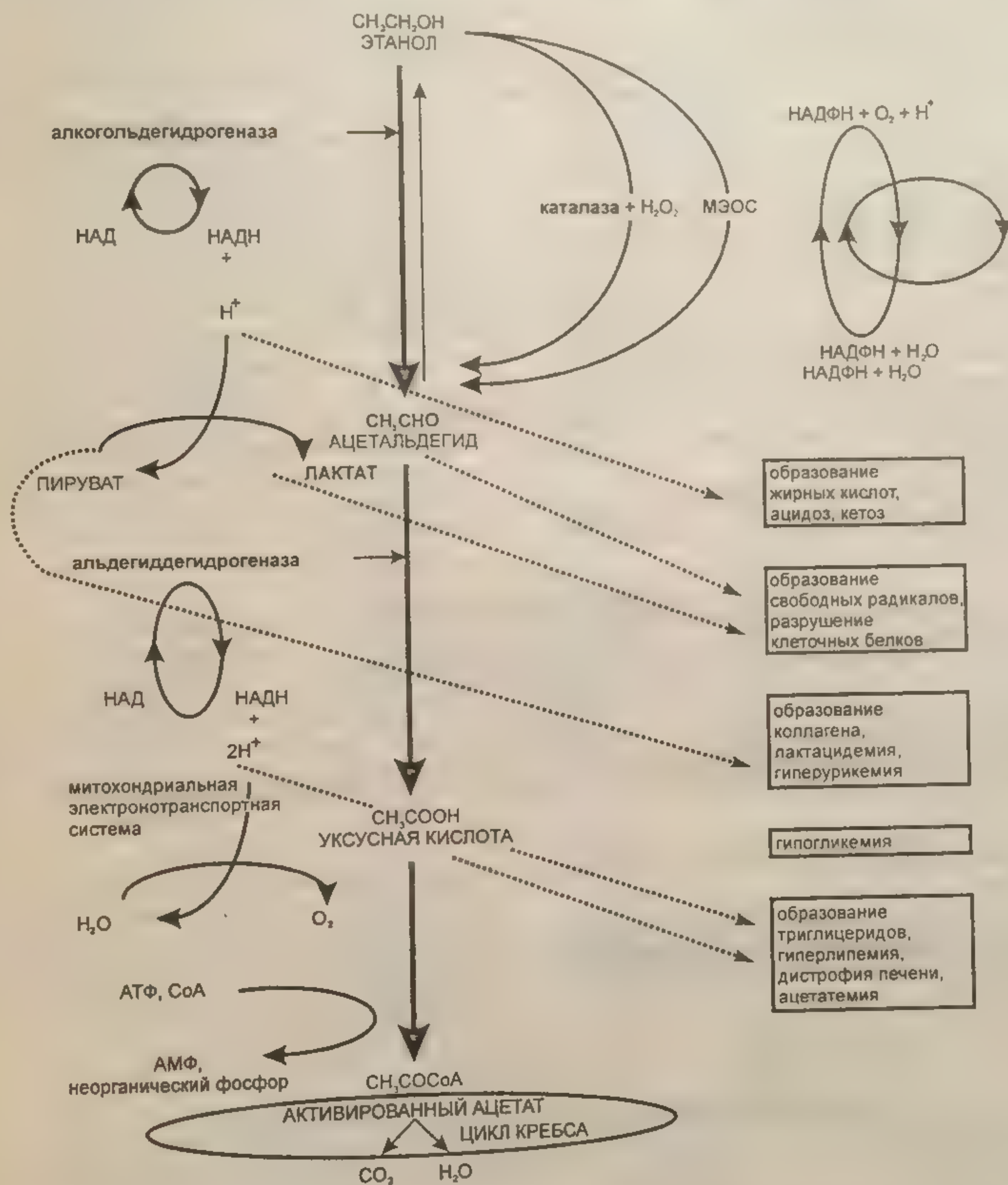


Рис. 3. Биотрансформация этанола и повреждающее действие его продуктов в организме человека.

Условные обозначения: МЭОС — микросомальная этанол-окисляющая система; НАД — никотинамиддинуклеотид; НАДФ — никотинамиддинуклеотидфосфат; НАДФН — восстановленная форма НАДФ; H_2O_2 — перекись водорода; АЛДГ — алкогольдегидрогеназа; АЛДГ — альдегиддегидрогеназа; АТФ — аденозинтрифосфорная кислота; АМФ — аденозинмонофосфорная кислота; \downarrow — реакции биотрансформации этанола и участие в них эндогенных субстратов и ферментов; \rightarrow — последствия реакций биотрансформации этанола для организма.

Выводимый почками в неизмененном виде, этанол может снова всасываться из мочевого пузыря, поддерживая концентрацию в крови и тканях. У кормящих женщин он выводится с молоком, поэтому описаны случаи алкогольной интоксикации младенцев, высосавших молоко пьяной матери. Из крови и мочи этиловый спирт исчезает полностью через 72 ч (у старших детей и взрослых).

Средняя скорость метаболической элиминации этанола у взрослых (не алкоголиков) составляет 100—125 мг/(кг·час), у алкоголиков — 175 мг/(кг·час), у них концентрация в крови снижается на 15—20 мг/(дл·час) и 30—40 мг/(дл·час) соответственно. У детей скорость метаболической элиминации этанола составляет 28,4 мг/(дл·час) (Rango R. et al., 1981; Goldfrank L., 1994).

Патогенез и клиника отравлений

Тяжесть интоксикации этанолом (Э) и осложнения в целом зависят от совокупности факторов:

— прямого нейротоксического эффекта Э и его метаболитов (McMullen, 1984; Arent T., 1988; Leiber C., 1988; 1991; Tabakoff B., 1994) — что обеспечивается количеством выпитых спиртных напитков;

— алиментарных причин: дефицита витаминов, белков и микроэлементов, голодания, которое предшествовало приему Э (Tompson A., 1983);

— от сопутствующей патологии (заболевания сердца, печени, почек, шизофрении, инфекции и т.д.);

— от сочетания интоксикации с травмой, переохлаждением, ожогами, совместным прие-

мом фармакологических препаратов (или токсических примесей в потребляемых напитках) с целью потенцирования действия Э, наличие предшествовавшего интоксикации преморбидного фона (диабет, гипотиреоз и т.д.);

— от генетической, половой, расовой толерантности к повреждающему действию этанола (дефицит АльДГ у японцев, избыток фермента у лиц кавказской национальности).

Ориентировочной предельной концентрацией Э в крови, после которой развивается интоксикация, считают 100 мг% (Osborn H., 1994).

Различают несколько степеней тяжести отравлений этанолом. Е. А. Лужников (1994) рекомендует следующую классификацию.

Острая интоксикация этанолом

Легкая степень (концентрация этанола в крови от 1 до 1,5%)	Средняя степень (концентрация этанола в крови от 1,5 до 3%)	Тяжелая степень (концентрация этанола в крови от 3 до 5%)	Алкогольная кома* (концентрация этанола в крови от 5 и более %)	
Осложненная	Осложненная	Осложненная	Поверхностная	Глубокая
Неосложненная	Неосложненная	Неосложненная	Осложненная	Осложненная

* Имеется в виду этанол.

Эта классификация с указанием соответствующих концентраций этанола в плазме крови относится к взрослым и старшим подросткам (15—17 лет). Что касается детей более раннего возраста, то у них тоже может быть разная степень интоксикации, но возникает она при значительно

меньших концентрациях этанола в плазме крови. Так, A. Galletti с соавт. (1987) сообщили о 32 детях в острой алкогольной коме, у которых этанолемиа была 0,4—1,79 мг%, т.е. концентрация, которая у взрослых вызывает лишь легкую или среднюю степень острой интоксикации.

Таблица 24

Влияние этанола на ионные каналы (Brody E., 1991)

Тип канала и его регуляция	Эффект	Концентрации этанола (ммоль/л)
Na ⁺ (потенциал-зависимый)	Блокада	100 и выше
K ⁺ (потенциал-зависимый)	Активация	50—100
Ca ⁺⁺ (потенциал-зависимый)	Блокада	50 и выше
Ca ⁺⁺ (глютаминат-зависимый)	Блокада	20—50
Cl ⁻ (ГАМК-зависимый)	Активация	10—50

Глубина нейротоксических эффектов определяется действием самого этанола и его метаболита — ацетальдегида. Этиловый спирт угнетает ЦНС путем воздействия на клеточные мембраны, разделяя жирнокислотные цепи фосфолипидов и этим меняя текучесть мембран, а также воздействуя на синаптические структуры мозга, изменяя проницаемость как потенциалзависимых, так и лигандозависимых (от медиаторов, гормонов, аминокислот) ионных каналов, и прямо изменяя электрические потенциалы нейролемм (см. табл. 24).

В настоящее время доказана аффинность Э ко многим рецепторам ЦНС, контролирующим

проницаемость ионных каналов, указанных в табл. 24. Системные эффекты Э развиваются за счет активации или торможения рецепторов, представленных на рис. 4.

Этанол избирательно блокирует деятельность кальциевых каналов L типа (Messing R., 1986), нарушает внутриклеточную (ретикулярную и митохондриальную) секвестрацию Ca^{++} в нейронах (Shah J., 1988). Очень важно, что нарушения трансмембранного кальциевого потока вторичны и зависят от нарушения внутриклеточного его оборота (Carlen P., 1988). Угнетение различных отделов ЦНС происходит одновременно. Это связано с разной аффинностью различных рецеп-

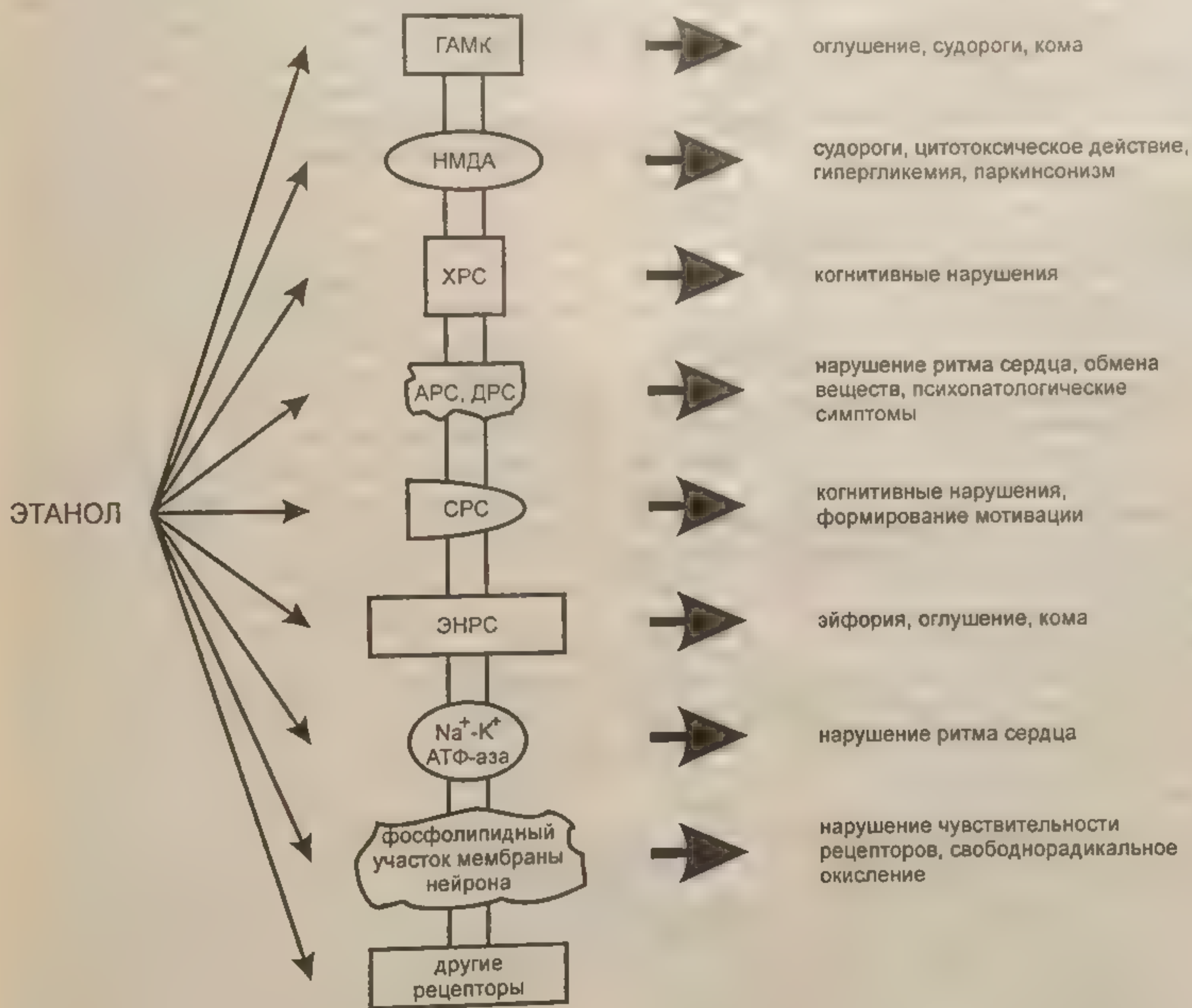


Рис. 4. Синаптотропные и нейротоксические эффекты этанола, возникающие при взаимодействии его с рецепторами ЦНС.

Условные обозначения рецепторов: ГАМК — гамма-аминомасляной кислоты; НМДА — глутаминовой кислоты; ХРС — холинореактивные системы; АРС — адренореактивные системы; ДРС — дофаминореактивные системы; СРС — серотонинореактивные системы; ЭНРС — эндорфинергические рецепторы.

торных образований ЦНС к Э. Первоначально (и кратковременно) выключаются тормозные ее функции, что приводит к появлению нарушений в поведении — психомоторному возбуждению при нарушении координации движений и самоконтроля.

При приеме больших доз алкоголя это состояние сменяется общим угнетением ЦНС, расстройством сознания, понижением рефлексов, понижением активности жизненно важных отделов головного мозга, регулирующих дыхание и артериальное давление, а также угнетением центров терморегуляции.

В. Tabakoff (1992; 1994) считает, что по мере достижения определенной концентрации Э в плазме крови главной и определяющей глубиной нарушений функции ЦНС является ГАМК-ергическая система. Все остальные аутокоиды вовлекаются в патогенез интоксикации по принципу котрансмиссии, чем обуславливают развитие многочисленных ее осложнений. Функционально противодействующие ГАМК глутаматергические НМДА-рецепторы играют большую роль в развитии абстинентного синдрома (см. рис. 5). Подход к проблеме острой алкогольной патологии с позиций нарушения аутокоидного баланса ЦНС (Наточин Ю. В., 1998, устное сообщение) нам представляется весьма плодотворным, так как позволяет разработать и обосновать принципиально новые пути лечения интоксикации и особенно алкогольного абстинентного синдрома (см. ниже).

У детей младших возрастных групп интоксикация может начаться сразу с угнетения ЦНС. На фоне угнетенного состояния (а иногда и раньше) у ребенка обычно возникает рвота, являющаяся преимущественно следствием раздражающего влияния этанола на слизистую оболочку желудка.

При отравлениях алкоголем, особенно тяжелых, у ребенка возникает угнетение дыхания.

Е. А. Лужников и Л. Г. Костомарова (1989) рекомендуют различать два варианта нарушений дыхания: а) нарушение внешнего дыхания, возникающее из-за обтурационно-аспирационных осложнений, обусловленных западением языка, гиперсаливацией, бронхореей, аспириванием рвотных масс, ларингобронхоспазмом. Клинически это проявляется в стридорозном учащенном дыхании, аритмии и дезорганизации акта дыхания, акроцианозом, набуханием шейных вен, крупнопузырчатыми хрипами над крупными бронхами, расширением зрачков. Аспирация содержимого желудка может привести к ателектазам, синдрому Мендельсона и быстрому увеличению концентрации этанола в крови из-за его всасывания в легких; б) нарушение дыхания по центральному генезу отмечают только при наличии у больного глубокой комы.

Нарушение внешнего дыхания — ведущая причина смерти в остром периоде интоксикации на догоспитальном этапе при отсутствии медицинской помощи.

Угнетение сосудодвигательного центра происходит и при неглубоком отравлении этанолом. Это приводит к расширению сначала кожных сосудов, возникновению чувства тепла, увеличению теплоотдачи, в результате не только в холодной воде, но и в прохладной обстановке легко наступает охлаждение организма. Вслед за сосудами кожи расширяются сосуды скелетных мышц, внутренних органов и пр., что приводит к снижению артериального давления, скоплению крови в сосудах брюшной полости, возникновению бледности кожных покровов. При окислении этанола до ацетальдегида изменяется активность ферментных систем, что проявляется, например, в нарушении окисления других субстратов, в повышении содержания в крови жирных кислот и глицерина, в увеличении в крови и тканях пировиноградной и молочной кислот.

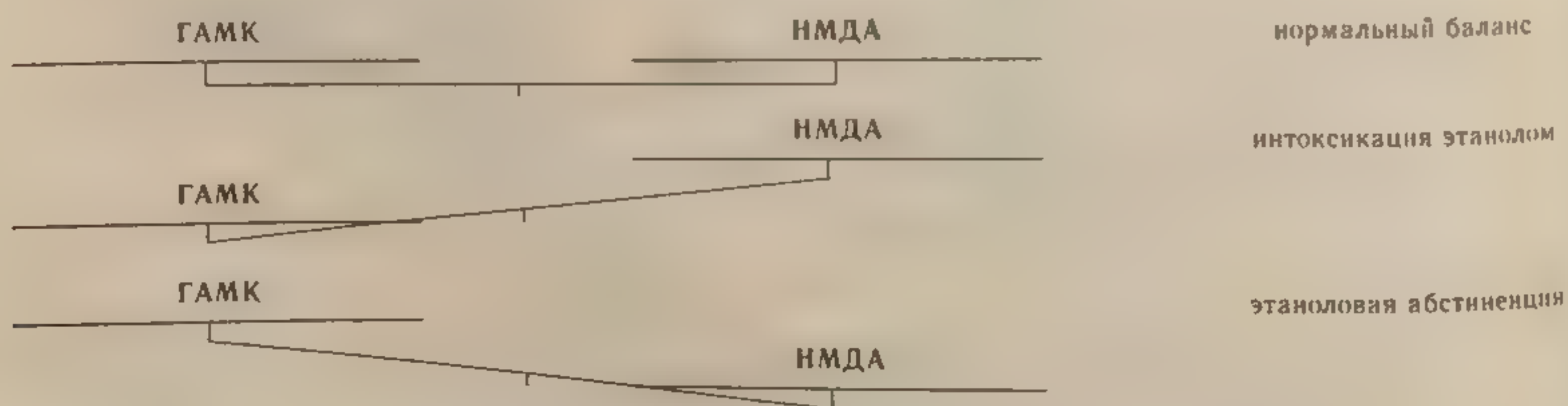


Рис. 5. Медиаторный дисбаланс при интоксикации этанолом и этаноловой абстиненции (Afanasiev V., 1996).

Ацетальдегид обладает выраженным кардиотоксическим действием, снижая сократительную активность миокарда, ударный объем крови, увеличивая застой крови в венозной части кровеносного русла, частоту сердечных сокращений.

При тяжелых отравлениях нарушения окислительных процессов на фоне ослабления деятельности сердца приводят к гипоксии, тканевому ацидозу, которые активируют процесс перекисного окисления липидов, продукты которого повреждают клеточные мембраны. В результате происходит дальнейшее ухудшение метаболических процессов, может развиваться отек легких.

Ацетальдегид нарушает обезвреживающую функцию печени, снижая инактивацию как эндогенных метаболитов, так и самого этанола. Большая концентрация его в крови и тканях вызывает дегидратацию, что у маленьких детей может привести к судорогам. Возможны нарушения в содержании электролитов в крови. Так, имеются сообщения о длительной гипокальциемии, вызванной этанолом у экспериментальных животных (Peng T. et al., 1972).

При глубокой коме отмечают гиповолемию, связанную как с потерей жидкости организма (рвота), так и с повышением проницаемости сосудов, сопровождающимся уходом жидкой части плазмы крови в ткани. У ребенка повышается гематокрит, развивается гиперкоагуляция крови, ацидоз. Все это нарушает реологические свойства крови, микроциркуляцию, приводя к бледности, цианозу, инъецированности склер. Нарушения дыхания и кровообращения могут стать причиной необратимых повреждений мозговой ткани (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989).

Как сказано выше, в процессе метаболизма этанола происходит увеличение отношения НАДН⁺/НАД в клетках печени и миокарда. Накопление кислых валентностей нарушает способность клетки поддерживать редокс-систему, необходимую для других метаболических процессов. В результате возникает гиперполяризация мембран этих клеток, нарушающая многочисленные метаболические процессы. Возникают кетоацидоз, блокада неоглюкогенеза, нарушается образование эндоперекисей, обмен жиров и пр. Все это сказывается на состоянии отравившегося и клинических проявлениях интоксикации.

Влияние этанола на содержание сахара в крови неоднозначно. Гипогликемия возникает не у всех отравившихся этанолом. Однако большинство авторов отмечают ее частое возникновение.

У детей 1,5—5 лет снижение сахара отмечали в 13% случаев (Boh A., 1973). Нередко эта гипогликемия может быть очень выраженной — до 20 мг/дл и ниже. Она тоже может стать причиной комы. Так, A. Galletti с соавт. (1987) сообщили, что из 32 детей, находившихся в коме из-за алкогольной интоксикации (этанолемия 0,4—1,79 мг%), у 10 из них кома была следствием и присоединившейся тяжелой гипогликемии (10—50 мг%); у 4 из этих детей отмечали судороги.

Гипогликемия при алкогольной интоксикации является следствием угнетения процесса неоглюкогенеза, истощения гликогена в печени. Особенно выражена гипогликемия у детей голодных, долго находившихся на холоде или замерзших. При низкой температуре тела гипогликемия, на фоне интоксикации этанолом, быстро приводит к развитию нарушений ритма сердца. Кроме гипогликемии у детей с алкогольной интоксикацией отмечают ацидоз, ацетонурию, гипокалиемию.

Тяжелое отравление алкоголем может сопровождаться серьезными осложнениями. К ним относятся: воспалительные поражения органов дыхания (трахеобронхиты, пневмонии — преимущественно в нижне-задних отделах легких), алкогольный амавроз (временное ослабление зрения и даже полная слепота могут развиваться за несколько минут; у больных сохраняется реакция зрачков на свет); интоксикационный психоз, нарушение функции печени, а также судорожный и абстинентный синдромы, в наиболее тяжелых случаях — миорелаксационный синдром, отек мозга, отек легких. В совместных исследованиях с М. Я. Малаховой (1994) нами было установлено, что многочисленные биохимические нарушения, наблюдаемые у лиц с острой интоксикацией Э, соответствуют глубине эндогенной интоксикации тяжелой степени, наблюдаемой у больных с соматической патологией. Динамика эндогенной интоксикации может служить критерием качества проводимого лечения. A. Du Chesne с соавт. (1984) сообщили о смерти мальчика 3 лет, выпившего 250—300 мл водки. Смерть наступила через 8 ч. На аутопсии в печени обнаружено жировое и вакуольное перерождение, диффузная мезенхимальная активация, круглоклеточная инфильтрация перипортальной области, значительный фиброз печеночных долек и некроз отдельных клеток, окруженных гранулоцитами. У этого ребенка поражение печени развивлось очень быстро. Особо хочется отметить возможность возникновения ятрогенных осложнений при неправильном лечении острой интоксикации этанолом.

Таким образом, интоксикация этанолом вызывает мультифункциональные повреждения органов и систем, которые особенно выражены у детей. При позднем оказании медицинской помощи развивается полиорганная недостаточность с нарушением практически всех функ-

циональных систем (Vogel C. et al., 1995). Поэтому у любого ребенка с необъяснимой вялостью (сонливостью), гипогликемией, гипотермией следует заподозрить отравление этанолом и проводить энергичные меры по дезинтоксикации.

Лабораторные, функциональные и химико-токсикологические исследования

Оптимальный перечень лабораторных исследований должен включать:

1. Клинический анализ крови и мочи, тест на скрытую кровь.

2. Биохимический анализ крови (трансаминазной активности, определение кетоновых тел, амилазы, креатинина) и мочи (определение миоглобина и кристаллов оксалатов).

3. Определение глюкозы крови.

4. Контроль газового состава крови.

5. Определение электролитов плазмы (калия, натрия, хлора) и на основании показателей электролитов вычисление анионного промежутка: $(Na^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$, составляющего в нормальных условиях 8—12 мэкв/л (см. раздел «Отравления многоатомными спиртами»).

6. Расчет и определение осмолярности плазмы (если позволяют возможности лаборатории) и на основании показателей расчетной и измеренной осмолярности вычисление осмолярного промежутка:

$2Na + (глюкоза\ крови:18) + (азот\ мочевины:3) = 285 \pm 5$ мосм/кг воды.

7. Определение этанола в крови и моче методом газовой (газо-жидкостной) хроматографии (для определения фазы интоксикации и, соответственно, тактики лечебных мероприятий). Согласно эффекта Меланбу, при продол-

жении резорбции яда соотношение $C_{крови}/C_{мочи}$ будет больше 1; при преобладании процессов элиминации яда соотношение $C_{крови}/C_{мочи}$ будет меньше 1

При интерпретации клинико-лабораторных данных необходимо помнить 3 правила: соответствие концентрации Э клинической картине интоксикации им (7, 1), расчет Э в крови (7, 2), количество элиминирующего Э в час (7, 3).

7.1. Рост концентрации Э в плазме крови нарастает до тех пор, пока не происходит насыщения дегидрогеназ (см. раздел «Фармакокинетика», I том), после чего линейная зависимость между концентрацией Э в плазме крови и глубиной интоксикации утрачивается, и степень отравления Э перестает коррелировать с его концентрацией в плазме крови. Это положение является очень важным, так как часто определяемая концентрация Э не соответствует клинической картине интоксикации. Дети и подростки, впервые в жизни принявшие Э, отличаются интолерантностью к нему. Сатурация ферментов биотрансформации у них происходит очень быстро. Тогда низкая концентрация Э в плазме может сопровождаться глубоким угнетением сознания по шкале Глазго (см. табл. 25).

Таблица 25

Причины расхождения лабораторных и клинических данных

Состояние сознания	Концентрация этанола в плазме крови	Причины расхождения
Сопор-кома	Менее 3%	1. Интолерантность при «первой встрече» с этанолом 2. Наличие сопутствующей патологии 3. Голодание
В сознании	Более 3,5%	Алкоголизация в анамнезе

Цифры концентраций Э в плазме, отражающие степень интоксикации (см. табл. 25), являются усредненными, характеризующими «среднего, стандартного» потребителя.

7.2. Насыщение (сатурация) дегидрогеназ «среднего, стандартного» человека наступает

на уровне 3‰ и за 1 ч из крови элиминируется 0,15‰ (Gershman H. et al., 1991).

7.3. Также необходимо уметь проводить расчет максимальной концентрации этанола в плазме крови (C_{max}) до того, как этанол будет определен в плазме крови хроматографически.

Для этого необходимо знать

- массу тела больного;
- количество и ориентировочную концентрацию выпитой спирт-содержащей жидкости

$$C_{\text{крови}} = \frac{\text{Доза выпитого спиртного (мг)}}{Vd(\text{л/кг}) \times \text{масса тела (кг)} \times 10}$$

Доза выпитого спиртного (в мг этанола) =
= общее количество выпитого этанола (мл) ×
× концентрация этанола в выпитом напитке (%)
× 800, где: 800 — плотность этанола для пе-
ревода миллилитров в миллиграммы; 10 — пе-
ресчет из миллиграмм/литр в мг%; Vd — объ-
ем распределения этанола.

Пример № 1

1. Какова концентрация Э в крови ребенка 3 лет, массой 15 кг, который сделал 4 глотка одеколона «Шипр», содержащего 50% этанола (1 глоток = 5 мл).

$$C_{\text{эт}} (\text{мг}\%) = \frac{\text{Доза (мг)}}{Vd \times \text{масса тела (кг)} \times 10} =$$

$$= \frac{4 \times 5 \times 0,5 \times 800}{0,7 \times 15 \times 10} = 76 \text{ мг}\% (0,7\%).$$

Дифференциальная диагностика

По «коварности» течение отравлений этано-
лом можно сравнить с острым аппендицитом: с
одной стороны, наиболее частая и сравнительно
простая патология, а с другой — необычайная
вариабельность клинической картины, способ-
ная запутать и привести к ошибочной постанов-
ке диагноза. Запах, исходящий от больного,
иногда может служить ориентиром в определе-
нии состава выпитого или указывать на нали-
чие предшествующего заболевания (например,
запах самого Э, растворителей, цианидов, «пе-
чечный запах», ацетонемия — имеют харак-
терные оттенки). Однако запах не всегда при-
сутствует, особенно если учесть существова-
ние современных средств для его устранения
(см. I том).

Дифференциальную диагностику проводят с
отравлениями другими веществами (ФОС,
бета-блокаторами, барбитуратами и т. д.), с че-
репно-мозговой травмой, с гипогликемическими
состояниями, желудочно-кишечным кровоте-
чением, тиреотоксикозом и т. д.

Если ориентироваться на «медиаторные»
синдромы, то на ранних фазах интоксикации
наиболее частым при отравлении этанолом яв-
ляется «холинергический» синдром. Наличие
относительной брадикардии и миофибрилляций
усложняет постановку диагноза, возникает не-
обходимость дифференциальной диагностики с

Пример № 2

2. Девушка 17 лет, массой 80 кг, выпила
200 мл 40% водки (не закусывая). Какова кон-
центрация этанола в ее крови?

$$C_{\text{эт}} = \frac{200 \times 0,4 \times 800}{0,6 \times 80 \times 10} = 133 \text{ мг}\% (1,3\%).$$

8. Многократный контроль ЭКГ (или мони-
торное наблюдение детей, находящихся в шоке).

9. Измерение температуры тела.

Такое количество способов контроля за со-
стоянием больного продиктовано тем, что от-
дельная оценка концентрации Э в плазме
крови не является маркером тяжести инток-
сикации им. Главным критерием является
клиническая картина отравления: кома, ско-
рость развития интоксикации, наличие невро-
логической симптоматики, наконец, маски-
рование сопутствующей патологии. Следует
также отметить, что при поступлении стар-
ших подростков в состоянии интоксикации
этанолом никогда нет уверенности в том, что
они не выпили токсические спирты (метанол,
изопропанол, этиленгликоль).

отравлениями ФОС, бета-адреноблокаторами,
барбитуратами. В дальнейшем формируется
гипотензия, гипотермия, мидриаз, происходит
угнетение рефлексов, развивается глубокая
кома, дыхание становится аритмичным, артери-
альное давление крайне низким — налицо кар-
тина «альфа-адреноблокирующего» синдрома.

При осмотре больного с острой интоксика-
цией Э особое внимание обращают на следую-
щие признаки:

— состояние сознания у больных, сопутст-
вующие интоксикации Э симптомы медиаторно-
го токсикосиндрома;

— динамику артериального давления, час-
тоту дыхания, температуру тела (алкоголики
чувствительны к гипотермии, которая у них
может провоцировать нарушения ритма серд-
ца). Вместе с тем больные не чувствуют холода
вследствие вазодилатации под действием эта-
нола и его метаболитов. При интоксикации и
сопутствующем ей алкогольном абстинентном
синдроме (ААС) гипотермия практически всег-
да сопровождается гипогликемией. Между
ними существует линейная зависимость (Be-
cker C., 1988). Холодное помещение и холодные
инфузионные растворы могут провоцировать
развитие гипогликемии. Гипертермия при ААС
часто обусловлена инфекцией или осложнения-
ми в ответ на лечение нейролептиками. У таких

лиц развиваются постуральные реакции кровообращения и дисфункция автономной нервной системы, поэтому необходимо тщательно сопоставлять давление и пульс;

— геморрагии в конъюнктивальную оболочку, истечение спинномозговой жидкости из носа, наружного слухового прохода, осмотр сосцевидного отростка, нистагм, размеры зрачков.

Сочетание спутанного сознания и признаков черепно-мозговой травмы практически всегда сопровождается развитием субдуральной гематомы или другого внутримозгового повреждения (Becker C., 1988; Osborn H., 1994);

— запах, исходящий от больного, ориентирует в составе выпитого или говорит о наличии сопутствующего заболевания;

— хронические заболевания печени, почек и других внутренних органов, которые можно выявить при осмотре живота;

— щитовидную железу: тиреотоксикоз может имитировать тяжелый абстинентный синдром. При пересохлаждении у лиц с нераспознанным гипотиреозом быстро развивается гипотиреоидная кома (Ионин Л., 1997, личное сообщение);

— сочетанный с Э прием психотропных (и других) препаратов, токсических спиртов.

С целью усиления опьяняющего действия Э и экономии его количества подростки иногда используют органические растворители или ФОСы путем ингаляционного введения последних (указанные выше яды к растворам Э добавляют «закоренелые» алкоголики). Ингаляционное введение растворителей на фоне приема Э может вызвать поражение легких, усугубить метаболический ацидоз (почечный ретенционный ацидоз), развитие аритмии, поражение печени. Прием ФОС провоцирует развитие судорожного синдрома. Также следует отметить, что курильщики могут заснуть с непотушенной сигаретой, что грозит ожогом, отравлением СО и т. д.

Особую категорию больных составляют лица с острой интоксикацией Э, которые принимают определенные группы лекарственных препаратов для лечения хронических заболеваний.

У таких пациентов многократно увеличивается риск вегетативных реакций и неврологических осложнений (Hillborn M., 1983). Это следует учитывать при проведении лечебных мероприятий. Особое внимание следует обратить на опасность следующих этанол-лекарственных взаимодействий:

— этанол-сердечные гликозиды (сопутствующие нарушения ритма сердца);

— этанол-тетурам, а также такие препараты, как метронидазол, хлорпропамид, гризеофульвин, цефалоспорины (вегетативные реакции: коллапсы, аритмии, приступы «дурноты»);

— этанол-противотуберкулезные препараты группы изоникотиновой кислоты (развитие судорожного синдрома и токсической гепатопатии).

Совместный прием аспирина (других НПВС) и Э может вызывать декомпенсацию метаболического ацидоза, усугубление холиномиметического синдрома — миоз, брадикардия, гипотензию, гипергидроз и т. д. (см. том I) и кровоточивость, причем в моче НПВС могут быть не обнаружены из-за малого количества, вследствие усиления их реабсорбции в кислой среде, созданной метаболитами Э. Иногда причиной интоксикации Э является попытка купировать приемом большого его количества героинный абстинентный синдром. В таких случаях в биосредах обнаруживают следы героина.

После стабилизации состояния больного и проведенного поверхностного осмотра с пациента следует снять одежду, осмотреть кожные покровы для выявления следов инъекций на локтевых сгибах (особенно у подростков), болезней кожи (педикулеза), кровоточивости, которые могут вносить дополнительные осложнения в клинику интоксикации (например, петехиальная сыпь может свидетельствовать о дефиците витамина К и т. д.).

Клиническая картина острой интоксикации Э является полиморфной и быстро меняется в зависимости от проводимого лечения, поэтому больных необходимо осматривать многократно.

Лечение

Принципы лечения интоксикации этанолом включают:

1. Стабилизацию состояния больного.
2. Промывание желудка.
3. Проведение дезинтоксикационной терапии:
 - 3.1. Щелочной форсированный диурез.
 - 3.2. Инфузионная терапия.
 - 3.3. Усиление естественной детоксикации.
 - 3.4. Проведение искусственной детоксикации (эфферентные методы, гипервентиляция).

4. Симптоматическая терапия и борьба с осложнениями.

Лечение надо начинать с туалета полости рта, особенно у ребенка после рвоты, и восстановления адекватной вентиляции легких. При аспирационно-обтурационном типе нарушения дыхания проводят туалет ротовой полости, отсасывают содержимое верхних дыхательных путей (через воздуховод — при неглубокой коме и через интубационную трубку — при

глубокой коме). Для снижения саливагии и бронхореи вводят под кожу атропин. Если дыхание нарушено из-за угнетения ЦНС, то производят интубацию трахеи и приступают к искусственной вентиляции легких кислородом. После восстановления дыхания промывают желудок. Удаляют этанол из содержимого желудка различными способами в зависимости от состояния ребенка и его возраста. В домашних условиях, если подросток в сознании, но выглядит пьяным и точно известно, что он выпил этанол, его можно уговорить выпить 0,5 л воды с содой (2% раствор) и сахаром, затем вызвать рвоту. За рубежом младшим детям дают сироп рвотного корня.

В теплую воду для промывания желудка также можно добавить натрия гидрокарбонат, чтобы получился 2% раствор.

Следует отметить, что при отравлении этанолом у детей часто возникает неукротимая рвота, которая даже при средних степенях интоксикации не позволяет проводить лечебные мероприятия в полном объеме. В таких случаях необходимо ввести метоклопрамид (реглан, церукал) в вену из расчета 0,5 мг/кг, ондансетрон (зофран) из расчета 0,08 мг/кг или гранизетрон (китрил) в той же дозе, а затем в эту же вену ввести аскорбиновую кислоту (по 1,0 мл 5% раствора на 10 кг массы тела) — 20,0 мл 40% раствора глюкозы, которые способны на некоторое время, до начала промывания желудка и инфузионной терапии, устранить или уменьшить рвоту.

При сопутствующем возбуждении детям от 3 лет предпочтительно назначить галоперидол из расчета от 0,05 мг/кг до 0,075 мг/кг в сутки, после чего начать промывание желудка.

Если ребенок без сознания, то производят, после интубации трахеи, промывание желудка теплой водой или изотоническим раствором хлорида натрия. Обязательно следить за удалением промывных вод из желудка (перед извлечением зонда пережать зажимом), чтобы после извлечения интубационной трубки (у больного, вышедшего из состояния комы) не произошло аспирирования жидкости. Активированный уголь мало сорбирует этанол, его назначение через час после начала интоксикации практически не влияет на уровень этанола в крови.

Для уменьшения концентрации этанола в крови проводят гемодилюцию и щелочной форсированный диурез, хотя почками обычно удаляется всего 10% принятой доли этанола. Введение натрия гидрокарбоната в большой степени призвано корригировать метаболический ацидоз. Проведение щелочного диуреза способно воздействовать на метаболический ацидоз, всегда сопутствующий острой интоксикации Э.

Обычно назначают 5–10% растворы глюкозы, растворы кристаллоидов (ацессоль, дисоль) по 250,0 мл внутривенно, 4% раствор натрия гидрокарбоната, реполяризующую смесь с пониженным содержанием инсулина. Хорошими детоксицирующими свойствами обладает гемодез. Важным компонентом терапии, особенно при назначении натрия гидрокарбоната, является раствор кальция хлорида (или глюконата) и панангин. У старших подростков объем вводимых растворов не должен превышать 4–5 л в сутки, у детей более младшего возраста — соответственно меньше. С целью профилактики и лечения аспирационной пневмонии назначают антибиотики широкого спектра действия, преимущественно из группы пенициллинов или цефалоспоринов.

Иногда гипервентиляция легких приводит к значительному снижению содержания этанола в крови. При обнулении больному можно дать понюхать ватку, смоченную нашатырным спиртом, дать крепкого чая или кофе, ввести кофеин или кордиамин. При тяжелом угнетении дыхания все это не только бесполезно, но и опасно, аналептики способны спровоцировать возникновение судорог.

Детям, которые находятся в сопоре или коме, назначают налоксон (наркан, нарканти) по 0,01 мг/кг массы ребенка, этот препарат выпускается во флаконах, содержащих 0,4 мг налоксона в 1 мл. 1 мл официального раствора разводят в 10 мл 40% раствора глюкозы, таким образом, каждые 0,25 мл вновь приготовленного раствора содержат 0,01 мг препарата. Рассчитанный на вес объем приготовленного раствора вводят в вену, после чего в ту же вену вводят 1,0 мл 6% раствора тиамина бромид. Такая комбинация оказывает пробуждающий эффект при отравлении наркотиками, этанолом, в меньшей степени барбитуратами и другими депримирующими средствами. При черепно-мозговой травме, инфекциях ЦНС и другой нетоксикологической патологии названная комбинация эффекта не оказывает. Таким образом, назначение комбинации налоксон+глюкоза+тиамин является способом фармакологической диагностики, особенно при коме неясной этиологии.

При отсутствии налоксона или при кратковременности его действия (обычно 30–60 мин) и рецидиве синдрома оглушения ребенка интубируют и переводят на ИВЛ.

При отсутствии «пробуждающего действия» налоксона следует думать о наличии сопутствующей патологии у больного, такой как:

- черепно-мозговая травма;
- передозировка «уличными» наркотическими анальгетиками, которые отличаются особой

силой действия (фентанил, альфа-метилфентанил, 3-метилфентанил) и хрононегативными соединениями других фармакологических групп;

— наличие у больного гипоксической энцефалопатии;

— отравление смесями наркотиков (героин+кокаин, МРТР);

— выраженное гипогликемическое состояние;

— наличие судорожного синдрома на догоспитальном этапе.

При лечении отравленных Э нельзя применять антигистаминные препараты, трициклические анидепрессанты, сердечные гликозиды. Последние даже при резком ослаблении деятельности сердца не назначают, так как в присутствии Э токсичность гликозидов повышается, и развиваются опасные для жизни аритмии. При возбуждении бензодиазепины (см. том I) следует вводить с осторожностью, только в вену, медленно, в большом разведении, соблюдая интервалы t_{\max} между повторным введением одного и того же препарата. Больного следует наблюдать, измеряя АД и контролируя частоту и глубину дыхания. Напомним, что седативные нейролептики и дроперидол на фоне интоксикации Э оказывают наиболее выраженный гипотензивный эффект среди всей группы нейролептиков.

При развитии алкогольной комы происходит прогрессирующее угнетение гемодинамики, в таких случаях назначают растворы плазмозаместителей (реополиглюкин), а при их неэффективности глюкокортикоиды (преднизолон капельно) и вазопрессоры (допамин).

Важным моментом фармакотерапии, позволяющим усилить естественную детоксикацию этанола печенью, является назначение препарата эссенциале форте. Содержащиеся в нем ингредиенты (B_1 , B_6 , никотиновая кислота и т.д.) позволяют, с одной стороны, стимулировать метаболизм пировиноградной кислоты и тем самым снижать лактат-ацидоз, а с другой стороны, препятствовать развитию мембранотоксического действия этанола за счет содержания эссенциальных фосфолипидов. Препарат вводят в вену (до 5—10 мл старшим подросткам), разбавляя его в шприце кровью больного, 2—4 раза в сутки.

Нами проведены клинические испытания пируват-дегидрогеназного ферментного комплекса на основе пикамила, который хорошо зарекомендовал себя при лечении алкогольной интоксикации и абстиненции у взрослых (Afanasiev V. V., Griputina L. S., Velicova V. D., 1996).

Следует добавить, что введение глюкокортикоидов (гидрокортизона, преднизолон и пр.) может улучшить сердечную деятельность.

Кроме того, кортикостероиды — антиоксиданты, они защищают клеточные мембраны от перекисного окисления липидов, сохраняют их целостность. В итоге они могут защитить печень и другие органы и ткани. Известно, что они способствуют обезвреживанию в печени этанола, защищают легкие от возникновения отека, поддерживают артериальное давление и пр.

Больному нужно проводить витаминотерапию, способствующую нормализации различных видов обмена. Особенно необходимы таким детям тиамин или кокарбоксиллаза, участвующие в окислении этанола, а также рибофлавин и никотинамид, облегчающие этот процесс.

Витамин Е — мощный антиоксидант — препятствует перекисному окислению липидов, способствует сохранению целостности клеточных мембран, что сказывается на функции миокарда, печени и пр. Его вводят из расчета 2 мг/кг массы тела.

В качестве антиоксидантов, пригодных для введения в вену, можно рекомендовать кальция тиосульфат и унитиол (из расчета 1 мл на 10 кг массы тела).

Следует отметить, что интенсивное проведение дезинтоксикации в определенной мере также является дифференциально-диагностическим мероприятием: при отравлении этанолом клиническая картина полиморфна и очень изменчива. Многие симптомы (анизокория, ригидность мышц затылка, боли в животе и т.д.) транзиторны. Поэтому гемодилюция, ощелачивание, гормонотерапия, витаминотерапия и т.д. способствуют быстрой ликвидации клинических признаков интоксикации уже в течение первого часа инфузии, в то время как соматические заболевания (инфекции, травмы, тиреотоксикоз и т.д.) не поддаются коррекции в столь короткое время.

Симптоматическая терапия включает применение рибоксина, пикамила, растворов калия и магния (в виде магний-калиевого аспарагината). Показано, что назначение последних сокращает риск возникновения аритмии и сердечной недостаточности (Olson K. et al., 1989; 1992).

По мере дезинтоксикации у ребенка может возникнуть озноб, мелко размахистый тремор и т.д. Его можно устранить внутривенным введением раствора кальция хлорида, есть положительные отзывы о применении аминистигмина из расчета 0,01—0,02 мг/кг.

Необходимо согреть отравленного ребенка и, после выведения из тяжелого состояния, поить горячим чаем или кофе.

При неэффективности перечисленных мероприятий проводят длительный ощелачивающий

Препарат
Атропин
Прозерин
Аминистигмин
Пентамин
Пропранолол
Верапамил
Сердечные гли
Димедрол
Галоперидол
Дроперидол
Реланиум
Оксибутират
Примечание

диализ. При
дрома наз
зепины, ме

Особенн

1. При
внимание

— на з
— нал
мы (ссади
из ушей, п
признаков
всегда со
гематомы
ния. Степ
тальных
или край
немедлен
— на
частоту д
гипотерм
сердца и
алкоголи
инфузион
развитие
— ги
или ослож
средств (с
собирать
гих) преп

Сочетание этанола с препаратами других фармакологических групп

Препарат	ЧСС	Тонус бронхов	АД	Примечание
Атропин	+	—	±	Увеличение ЧСС, возбуждение, делирий
Прозерин	±	±	±	Увеличение ЧСС, АД
Аминостигмин	—	+	—	Снижение ЧСС, АД, уменьшение тремора; тошнота, возможна рвота
Пентамин	+	—	—	Снижение АД, коллапс, увеличение ЧСС; при гипертензии вводить методом титрования
Пропранолол	—	++	—	Седация, снижение ЧСС, купирование аритмии; вводить методом титрования
Вераламил	—	—	—	Снижение ЧСС; вводить методом титрования
Сердечные гликозиды	±	+	±	Аритмия, фибрилляция предсердий, желудочков
Димедрол	+	—	—	Увеличение седации, снижение порога судорог
Галоперидол	+	—	—	Купирование ажитации, снижение АД
Дроперидол	+	—	—	Выраженное снижение АД, угнетение сознания
Реланиум	±	±	—	При быстром введении в вену развитие «вагусных эффектов» (икота, тошнота, рвота, снижение АД)
Оксибутират натрия	±	±	—	Трудно прогнозировать длительность действия

Примечание: + — увеличение функции; — — снижение функции; ± — эффект непредсказуем

диализ. При возникновении абстинентного синдрома назначают транквилизаторы (бензодиазепины, мепротан), иногда барбитураты.

В табл. 26 представлены сведения о результатах сочетания этанола с некоторыми препаратами.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз интоксикации этанолом, на которые следует обратить внимание

1. При внешнем осмотре больного особое внимание обращают:

- на западение языка;
- наличие признаков черепно-мозговой травмы (ссадины волосистой части головы, выделения из ушей, носа). Сочетание спутанного сознания и признаков черепно-мозговой травмы практически всегда сопровождается развитием субдуральной гематомы или другого внутримозгового повреждения. Степень угнетения сознания, наличие ментальных нарушений свидетельствуют о тяжелой или крайне тяжелой интоксикации, требующей немедленной госпитализации больного;

- на динамику артериального давления, частоту дыхания, температуру тела (развитие гипотермии провоцирует нарушения ритма сердца и развитие гипогликемии, особенно у алкоголиков). Холодное помещение и холодные инфузионные растворы могут спровоцировать развитие аритмии и гипогликемии;

- гипертермия часто сопутствует инфекции или осложнениям в ответ на прием психотропных средств (например, нейролептиков). Необходимо собрать сведения о приеме психотропных (и других) препаратов и токсических спиртов, а также

взять биосреды на химико-токсикологическое исследование;

- на запах, исходящий от больного, ориентирует в составе выпитого или говорит о наличии заболевания;

- при осмотре живота обратить внимание на клинические признаки хронических заболеваний печени, почек и других внутренних органов;

- осмотреть щитовидную железу (тиреотоксикоз может имитировать тяжелый абстинентный синдром; при переохлаждении у лиц с нераспознанным гипотиреозом быстро развивается гипотиреоидная кома).

2. Острая интоксикация этанолом характеризуется быстрым развитием неврологической симптоматики и ее быстрой редукцией при проводимом лечении, если отсутствуют внутримозговые повреждения. В процессе инфузионной терапии необходим многократный контроль состояния больного.

Гипогликемия может сохраняться длительно (в течение 6 ч и более) после приема этанола!

3. Депримирующие средства, особенно дроперидол, потенцируют снижение АД, увеличе-

ние ЧСС и депрессию дыхания, в связи с чем при возбуждении предпочтительны бензодиазепины и особенно пикамилон (Afanasiev V. et al., 1995).

Осложнения острой интоксикации включают: психоз, острую пневмонию, гипертермию, внутреннее кровоотечение, дисгидрию, прием депримирующих средств или токсических спиртов, а также ятрогенные осложнения (депрессию дыхания, энцефалопатию Вернике, демиелинизацию волокон Варолиева моста, мозжечковую дегенерацию у подростков со сформированной зависимостью);

— при развитии делирия — инфузионная терапия, противоотечная терапия, седация;

— при развитии энцефалопатии Вернике — внутривенно тиамин;

— при внезапной остановке кровообращения — базовая сердечно-легочная реанимация;

— при сердечно-сосудистом коллапсе — инфузионная терапия, вазопрессоры, глюкокортикоидные гормоны;

— при острой дыхательной недостаточности — восстановление проходимости дыхательных путей.

В соматогенной фазе — контроль функции легких, лечение осложнений, таких как бронхиты, пневмонии (антибактериальная терапия); психомоторное возбуждение и судорожный синдром, чаще у лиц со сформировавшейся зависимостью (бензодиазепины), астенический синдром (пикамилон) и редкое, но грозное осложнение — миоренальный синдром.

2.2. Хроническая интоксикация этанолом

Алкоголизм — частое явление у взрослых, все чаще оно встречается и у старших подростков, но у детей — редкое явление.

Хронический алкоголизм нарушает функцию многих органов и систем, так как интенсивно повреждает клеточные мембраны, повышая в них содержание насыщенных и снижая содержание ненасыщенных жирных кислот, особенно фосфатидиевой и архидоновой кислот, последняя является предшественником простагландинов. В слизистой оболочке желудка, из-за снижения образования простагландинов, ослабевают их защитная роль, заключающаяся в регуляции синтеза муцина, улучшении кровообращения слизистой оболочки.

В результате раздражающее действие этанола на слизистую оболочку проявляется в большей степени. К тому же 15—20% растворы этанола повышают секрецию соляной кислоты, гистамина и гастрина. Все это нарушает нормальную функцию желудка и кишечника, ухудшает процессы активного всасывания из кишечника вообще и витаминов в частности, особенно фолиевой кислоты, тиамина, цианокобаламина, токоферола и др. Под влиянием алкоголя страдает функция поджелудочной железы, может развиваться скрытый диабет, затем хронический панкреатит, нередко калькулезный. В печени, как уже сказано, накапливается НАДН, это направляет утилизацию ацетил Ко-А на синтез насыщенных жирных кислот, а не холестерина (предшественника кортикостероидов и половых гормонов) и не в цикл трикарбоновых кислот. Насыщенные жирные кислоты накапливаются в гепатоцитах, вызывая сначала стеатоз, а затем и алкогольный гепатит, последний трудно лечить, и летальность от него составляет 5—20%. Из-за снижения синтеза кортикостероидов и половых гормонов возникают дальнейшие нарушения в функционировании организма.

Особенно страдает головной мозг. Обнаружено, что при длительном воздействии этанолом происходит стимуляция глутаматных рецепторов, их НМДА-варианта. Это приводит к усилению входа Ca^{++} в клетку, повышению числа НМДА-рецепторов, их сродства к эндогенному глутамату. В конечном итоге гибнут нейроны. Одновременно этанол влияет на активность

ГАМК. При кратковременном воздействии он потенцирует ингибирующий эффект ГАМК, усиливая вход Cl^- в клетки. При длительном же воздействии этанола активность ГАМК-А-рецепторов снижается, возникает их толерантность к ГАМК и параллельно — к этанолу. Этанол изменяет активность многих медиаторных систем мозга: серотонина, ацетилхолина, катехоламинов, опиатов, нейротензина, вазопрессина и пр.

Все вместе вызывает тяжелый дисбаланс в активности медиаторных систем мозга, что сказывается на его функциях, особенно высших: страдают мышление, память, интеллект, а также вегетативные функции ЦНС. В эксперименте на крысах показано быстрое снижение числа нейронов после употребления этанола в течение 10—12 дней. Для алкоголиков характерно нарушение структуры сна: удлиняется период засыпания, уменьшается фаза медленноволнового сна, общая продолжительность сна.

Длительный прием этанола снижает остроту зрения, нарушает координацию движений. Удлиняется время реакции на зрительные и слуховые раздражители. У больных с повышенной судорожной готовностью этанол может спровоцировать судороги. При хроническом алкоголизме поражаются сосуды, миокард, почки.

Здесь следует упомянуть старые наблюдения J. Sheldon с соавт. (1967) о том, что у некоторых хронических алкоголиков, в том числе у подростков, после приема большой дозы алкоголя развивается тяжелая гипогликемическая кома. У этих больных внутривенное введение этанола приводит к снижению уровня глюкозы в крови до 50 мг% и ниже. У них обнаруживают неустойчивое равновесие между продукцией и утилизацией глюкозы. У некоторых больных повышенная чувствительность к гипогликемизирующему действию этанола сохраняется до 600 и более дней. Эту гипогликемию не устраняет глюкагон, но можно ликвидировать введением кортизона (внутрь по 75 мг 3 раза в день 3 дня). J. Friedman с соавт. (1988) сообщили, что у подростков, употребляющих этанол, повышается содержание железа и трансферрина в сыворотке крови. Это рассматривают как свидетельство повышения содержания железа в печени и хронического нарушения ее функции.

Употребление алкоголя до, во время зачатия или во время беременности может нарушить нормальное развитие плода, привести к рождению психически и физически неполноценного ребенка с врожденными пороками развития. Тератогенное действие отмечают при длительном использовании даже небольших количеств алкоголя (от 1,0 до 3,0 г чистого спирта в день).

Абстинентный синдром может быть не только у хронических алкоголиков, но и у больных с острым отравлением этанолом после выхода из коматозного состояния. Абстинентный синдром отмечают также у новорожденных, рожденных матерями-алкоголичками. Названный синдром проявляется в беспокойстве, общем возбуждении, треморе, иногда — в судорогах, вегетативном дискомфорте.

Лечение алкоголизма производится в специализированных лечебных учреждениях. Для этой цели можно использовать ряд лекарств. Наибольшее значение имеют тетурам (антабус) и циамид. Тетурам угнетает АцДГ, и, после приема небольшого количества этанола (15—20 мл), уровень ацетальдегида возрастает до 800%. Это сопровождается тяжелым состоянием: расширением сосудов, снижением артериального давления, нарушением дыхания, тахикардией, рвотой, головной болью, страхом смерти, иногда судорогами, мышечной болью и пр. Эффект усиливается еще и способностью тетурама ингибировать дофамин-β-гидроксилазу, что снижает образование катехоламинов. Испытав такое состояние, больной боится принять этанол на фоне тетурама.

Тетурам иногда применяется в виде стерильных таблеток для имплантации-эспераль. Эти таблетки обеспечивают постоянную концентрацию тетурама в крови, не допуская таким образом перерывов в его приеме.

Пример

Случай №1, опубликованный доктором C. Vogel с соавт. в журнале «Clinical Toxicology», 33(1), 25—33 (1995).

Ранее здоровый мальчик (негр) 3 лет был найден дома спящим в 9 ч 30 мин. Около него найдена литровая бутылка из-под гаитянского рома [40% этанола], наполовину пустая; когда была открыта бутылка — неизвестно. Родственники разбудили ребенка, посадили в кроватку, напоили молоком, после чего он опять уснул до момента прихода его матери, которая вернулась с работы в 20 ч 45 мин. Мать разбудила ребенка и обратила внимание на то, что он был «как вареный», поверхностно дышал; на белье определялись следы рвоты. Мать посадила ребенка в ма-

шину и повезла в госпиталь, таким образом мальчик был доставлен в приемное отделение через 11 ч 45 мин после приема яда.

При осмотре: хорошо развитый физически 3-летний чернокожий ребенок, на голос не реагирует, реакция на боль сохранена. Мышечный тонус снижен, ригидности затылочных мышц нет, обращает на себя внимание «запавшая» грудная клетка. У мальчика определялось частое, поверхностное шумное дыхание, при аускультации — бронхиальное дыхание; тоны сердца без особенностей, живот мягкий, безболезненный во всех отделах; температура тела 101,5 F (37,2°C), пульс 110 уд/мин, АД 104/58 мм рт. ст., ЧД = 27/мин. При неврологическом осмотре: зрачки 3—4 мм, реакция на свет сохранена, расходящее косоглазие глазных яблок, «глаза куклы», корнеальные рефлексы сохранены. В приемном отделении отмечена кратковременная судорожная активность, впоследствии генерализация судорог, которой предшествовало подергивание мышц лица.

Данные лабораторных и функциональных исследований: pH = 7,06; pO₂ арт. 45,3 мм рт. ст.; pCO₂ арт. 45,9 мм рт. ст.; HCO₃⁻ 13,1 ммоль/л; рентгенограмма грудной клетки без особенностей; Na⁺ = 151 мэкв/л; K⁺ = 5,1 мэкв/л; Cl⁻ = 112 мэкв/л; глюкоза крови 119 мг%; бикарбонат плазмы 12 мэкв/л; азот мочевины 19 мг%; креатинин 0,5 мг%. СТ-исследование без особенностей.

Концентрация этанола в крови 46,4 мг% (через 12 ч экспозиции), при скрининге (радиоиммунным методом) амфетаминов, фенциклидина, кокаина, бензодиазепинов, барбитуратов, опиатов не обнаружено.

Произведена интубация трахеи, ИВЛ, инфузионная терапия.

У больного стали развиваться признаки повышения внутричерепного давления — лечение гипervентиляцией, фуросемидом, маннитолом, дексаметазоном, ограничение скорости инфузии. Обнаружено еще одно осложнение — сахарный диабет: назначен вазопрессин и допамин из-за гипотензии.

При повторном СТ-исследовании (2 день наблюдения) обнаружены признаки отека мозга, аноксическое разрушение мозга с герниацией миндалин вторичной природы, развившейся вследствие отека мозга. У ребенка развилась полиорганная недостаточность, и он умер спустя месяц от момента поступления в стационар.

На аутопсии: аноксическая энцефалопатия, вторичная аспирационная бронхопневмония. Случай сообщен в центр по защите детей и в судебные органы.

2.3. Осложнения хронического приема этанола

Болезни, которые развиваются вследствие воздействия этанола, относят к острой и хронической алкогольной патологии, и они рассматриваются в специальных монографиях. В настоящем разделе будут кратко изложены сведения о нарушениях нервной системы, которые возникают в основном при формировании зависимости к этанолу. В основе развития патологических состояний, каждое из которых считается отдельной нозологической формой, лежат синапсotропные эффекты этанола или последствия этих эффектов, многие из которых изучены не до конца.

1. Алкогольный абстинентный синдром (ААС).

2. Энцефалопатия Вернике (ЭВ).

3. Алкогольная деменция (АЛД).

4. Мозжечковая дегенерация (МД)

5. Центральный миелиолиз Варолиева моста (ЦМВМ).

6. Алкогольная нейропатия (АНП)

Общим свойством этой группы заболеваний является то, что все они представляют собой осложнения хронического алкоголизма на определенных этапах его развития, но также могут быть следствием его острого воздействия. Как показали исследования В. Tabakoff (1990—1996) — одного из признанных лидеров в изучении этой проблемы, — толерантность к действию этанола во многом определяет компенсаторные возможности организма, в том числе ЦНС. У детей эта толерантность снижена. Детский и подростковый алкоголизм стал реальной проблемой.

Алкогольный абстинентный синдром (ААС)

Некоторые механизмы ААС.

Одной из пусковых причин ААС является снижение концентрации Э в плазме крови и тканях больного с зависимостью, ниже привычного для него уровня. Симптомокомплекс вегетативных, психических, неврологических нарушений возникает спустя сутки (и менее) после последнего приема Э и может быть временно облегчен очередной дозой его приема.

Мы рассмотрим значимые, на наш взгляд, токсикологические аспекты в механизмах развития ААС, имеющие отношение к проведению мероприятий по детоксикации больных.

Большинство авторов сходятся во мнении, что пусковыми механизмами развития осложнений ААС являются нарушения в медиаторных системах (глутаматной, катехоламиновой, холинергической, ГАМК-ергической и др.) и метаболические нарушения, касающиеся главным образом обмена углеводов.

При ААС происходят выраженные изменения активности основных ферментных систем метаболизма катехоламинов и ГАМК (Anokhina I. P., 1996) с развитием катехоламинемии — главного фактора в происхождении «алкогольных» аритмий и причины смерти больных (Olson K., 1989).

Также следует учитывать один из факторов, осложняющих ААС: часто трудно опреде-

лить, где «закончилась» интоксикация этанолом и «началась» абстиненция, так как больные практически всегда склонны «лечиться» сами путем дополнительного приема различных количеств этанола. Таким образом, при ААС практически всегда присутствует основной токсический продукт 1-й фазы кинетики этанола — ацетальдегид (АцА), который является одним из наиболее токсичных эндогенных метаболитов мозга человека и обладает высокой биологической активностью и нейротропным действием (Зиматкин С. М., 1993). Среди многих биологических аспектов действия АцА нам представляются важными следующие:

- угнетает синтез ацетилхолина — основного функционального антагониста катехоламинов (Ohkuma S., 1988);

- необратимо связывает синапсомные белки ГАМК-ергических систем мозга и тем самым понижает аффинность ГАМК к ее рецепторам (Collins M., 1988);

- влияет на продукцию эндогенных опиатов (Ervin V., 1975);

- наконец, проявляет прямое мембранотоксическое действие, нарушая работу многих ферментов, в частности $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ — АТФ-азы (Bagrov Y. et al., 1996).

Очень важным, на наш взгляд, моментом токсикодинамики АцА является и то, что пируватдегидрогеназный комплекс — ферментная система, участвующая в метаболизме пировиноградной кислоты, — способен генерировать из нее (из ПВК) не только активированный ацетат, но и определенные количества АцА (Островский Ю.Ю., 1990). Последнее замечание имеет прямое отношение к качеству проводимого лечения ААС. Согласно данным В. Tabakoff et al. (1990; 1996), пусковым фактором в развитии ААС, имеющим значение в происхождении и развитии его осложнений, является NMDA-глутаматный рецептор ЦНС, причем количество этих рецепторов резко увеличивается с самого начала развития ААС (см. рис. 6). Этот рецептор относится к группе метаболотропных рецепторов и обеспечивает регуляцию медиаторных и метаболических процессов в организме (см. I том).

Согласно концепции Р. Davis с соавт. (1980), продукты конденсации АцА с норадреналином, серотонином, эндорфинами, однажды возникшие вследствие нарушения равновесия в системе этанол-ацетальдегид, конкурентно взаимодействуют с постсинаптическими рецепторами этих медиаторов, резко нарушая медиаторный баланс ЦНС в целом. Новое образование АцА (вследствие повторного приема этанола) приводит к увеличению концентрации продуктов конденсации (в основном образуются алка-

лоиды с высокой аффинностью к медиаторным системам), которые практически «вытесняют» истинные медиаторы из «рецепторного поля». Считают (Myers R., 1985), что процесс представленного взаимодействия контролируется «алкоголем», и мутагенные эффекты достаточной силы, имеющиеся у многих ксенобиотиков, способны разрушить контроль геноперона. Наверное, поэтому первый постулат общества «Анонимных алкоголиков» гласит, что «это может случиться с каждым...»

В последние годы в изучении патогенеза мозговых дисфункций при ААС большую роль отводят аллостерическим эффекторам медиаторно-регулируемого канального транспорта ионов, в частности ионам Zn^{++} Mg^{++} , рецепторные домены к которым обнаружены в центральных ГАМК- и NMDA-ергических структурах мозга. Как было указано, эффекты этих систем противоположны друг другу (Tabakoff B., 1994). Хронический алкоголизм сопровождается понижением содержания Zn^{++} в плазме (McClain C., 1986), гиперкортизолиемией (Hesse G., 1978), гипомagneзиемией (Abbott L., 1994). Известно, что изолированное действие каждого из этих трех факторов способно формировать нейротоксический эффект. Совокупное воздействие образует цепь явлений, когда болезнь выходит на иную стадию своего патогенеза (рис. 6).

В результате совокупного действия представленных (и других) факторов повреждается

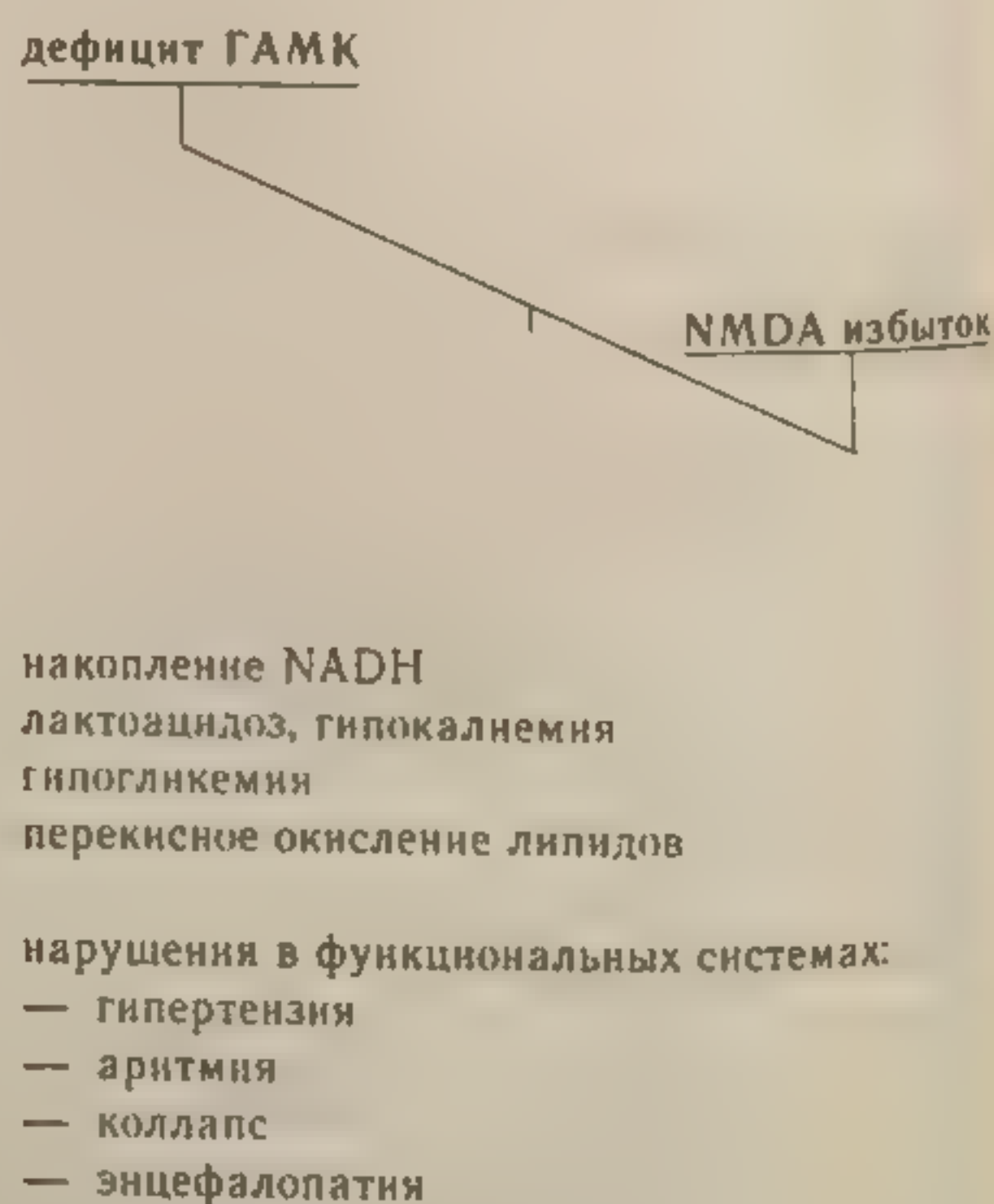
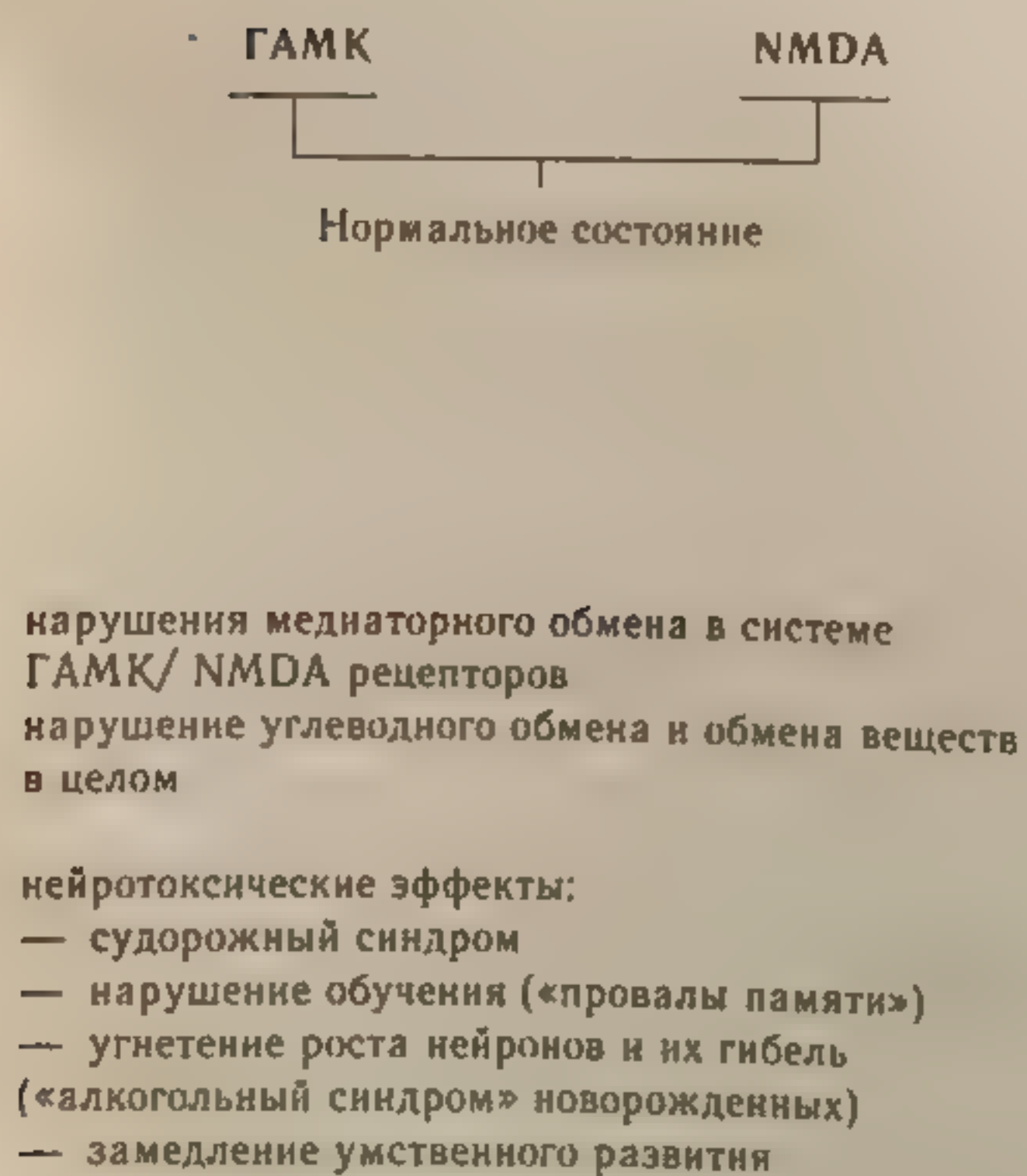


Рис. 6. Тяжесть клинических проявлений абстинентного синдрома.

регуляция внутренних органов и систем (возникают судорожный синдром, нарушения поведения, делирий), что можно рассматривать в качестве ближайших осложнений ААС, а также изменения когнитивных функций и личностного профиля больного, развитие полиорганной недостаточности в целом, которые развиваются позднее.

У подростков быстро формируется галлюцинозное видение и тошноты (Островский И. В., 1973).

По мере алкоголизации увеличивается частота возникновения ААС, нарушения прогрессируют, что приводит больных подростков к инвалидности, несмотря на «цветущий» возраст.

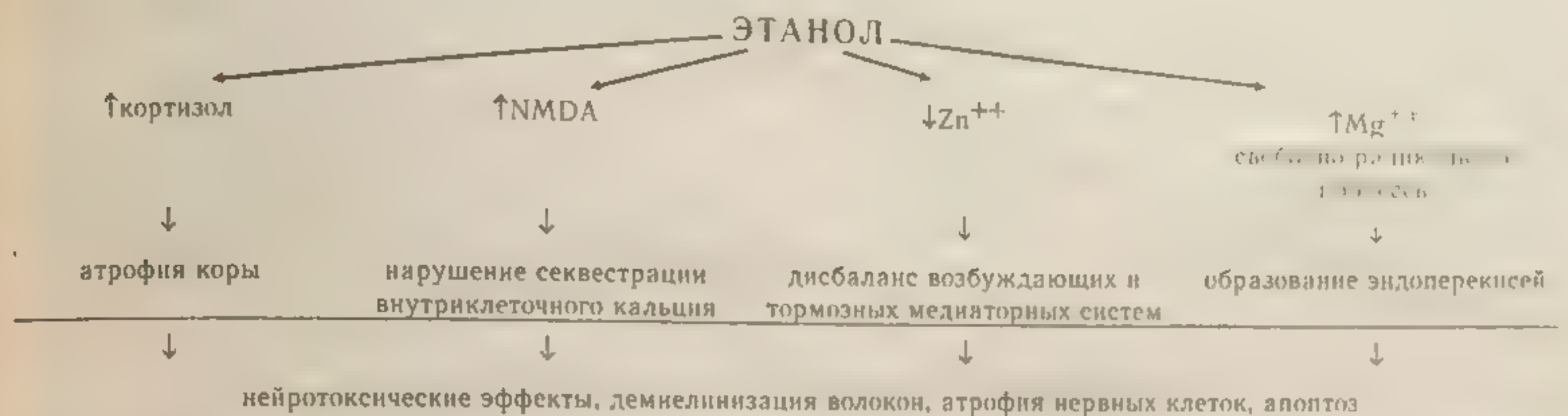


Схема. 6. Действие некоторых факторов при хроническом приеме этанола

Клиника ААС

Клинические проявления ААС зависят от стадии алкоголизма, их тяжесть может говорить о длительности заболевания. Часто такие больные попадают в стационары с острой интоксикацией, и проведение мероприятий по детоксикации сопровождается развитием ААС. С позиций токсиколога при выборе фармакотерапии ААС следует иметь в виду выраженность психо-вегетативных проявлений, наличие в клинической картине судорожного синдрома и делирия.

Ранними признаками являются тремор, вегетативные проявления ААС, тошнота, рвота, бессонница и возбуждение. Расстройства восприятия от умеренных нарушений до галлюцинаций. Пик развития ААС является характерным, отражающим закономерности, возникающие при лишении большинства препаратов с наркотическим потенциалом действия, и составляет 24—36 ч.

Замечено, что чем больше «детоксикаций» было проведено пациенту, тем большим числом осложнений грозит обернуться очередная алкоголизация и ААС (Sellers E., 1976).

Неблагоприятным следует считать течение ААС с развитием судорожного синдрома или его эквивалентов. Время наибольшей опасности развития судорог — 7—30 ч от начала ААС. Характер судорог: тонико-клонические, многократные (от 1 до 6 разрядов), без фокальных проявлений, с максимальной выраженностью в течение 6—8 ч от начала, которые самостоя-

тельно заканчиваются. Появление судорог в течение большого интервала времени, или судорожный синдром, сочетанный с синдромом оглушения, являются показанием для поиска дополнительной причины, их вызвавшей. Чаще всего это черепно-мозговая травма, осложненная субдуральной гематомой. В дифференциальной диагностике при развитии судорог также следует исключить переломы ребер, острый панкреатит, инфекцию легких, гипогликемию и гипертиреоз (или учесть их наличие при оказании помощи больному подростку).

Крайняя выраженность ААС проявляется алкогольным делирием, который развивается в среднем в течение 48—72 ч после прекращения приема Э и проявляется тремором, зрительными галлюцинациями, ажитацией, дезориентацией и гиперактивностью автономной нервной системы. Средняя продолжительность неосложненного делирия составляет 3—4 дня (Becker C., 1989). Длительность его течения во многом зависит от сопутствующей патологии.

Одним из пусковых факторов в развитии делирия считают нарушение транспорта ионов (Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++}), который контролируется нейро-гуморальными механизмами. Нарушения в системах ацетилхолин/катехоламины, глутамат/ГАМК и в других рецепторных системах, чувствительных к длительному воздействию Э, играют большую роль в происхождении

делирия, поскольку транспорт перечисленных ионов является рецептор-зависимым (см. том I, гл. 3). Ионы калия и магния участвуют в регуляции обменных процессов, ионы натрия, хлора и калия имеют большое значение в регуляции водного баланса и кислотно-щелочного состояния организма, поэтому нарушение их транспорта сопровождается нарушением обмена веществ в нейронах и повышением гидрофильности нервной ткани в целом, что коррелирует с тяжестью клинической симптоматики при развитии делирия (Wadstein J., 1978).

Важным фактором, оказывающим влияние на обмен и перераспределение воды в организме, является этанол-зависимое снижение секреции вазопрессина (Wetterling T., 1978), что приводит к снижению осмолярности плазмы и развитию гипергидратации. В рандомизированном

исследовании, проведенном в Германии на 159 больных, T. Wettering с соавт. (1994) установили, что если у больного с хронической интоксикацией этанолом клинически определяется атаксия и нейропатия, то лабораторными предвестниками начинающегося делирия являются снижение хлоридов и калия плазмы, а также увеличение трансаминазной активности (АЛТ) и гамма-глутамилтранспептидазы плазмы.

Осложнениями делирия являются судорожный синдром, аритмии, коллапс и отек мозга (Becker C., 1989; Osborn H., 1994).

Работами германских ученых (Busch H., Frings A., 1988) установлено, что развитие делирия не зависит от длительности алкоголизации, оно может быть спровоцировано сопутствующими заболеваниями, такими как пневмония, травмы, опухоли мозга и др.

Дифференциальная диагностика ААС

Следует исключить травму головы, органов живота, переломы ребер, острый панкреатит, инфекцию легких, гипогликемию, тиреотоксикоз, прием токсических спиртов, острый приступ шизофрении, энцефалит и «антихолинергический» психоз.

В клинической практике для определения тяжести ААС часто пользуются классификацией F. Iber (1993), которая включает 4 стадии процесса:

1 стадия: минимально выраженная симптоматика, часто неопределяемая клинически; чувство разбитости, скандированная речь при ответах, трудности при концентрации внимания;

2 стадия: умеренно выраженная абстиненция — больной прячет глаза, наблюдается усиление ажитации, учащение пульса и дыхания, нарушения сна, отсутствие аппетита;

3 стадия: выраженная абстиненция — минимальный визуальный контакт, анорексия, инсо-

мния, ажитация, возможны эпизоды нарушения сознания (по глубине или по качеству);

4 стадия: тяжелая и крайне тяжелая форма абстиненции — выраженное возбуждение, делирий, тахикардия, одышка, гипергидроз, полное отсутствие визуального контакта, судороги, анорексия, инсомния.

Эту классификацию дополняют полуколичественной шкалой CIWA-A (Clinical Institute for Withdrawal Assessment for Alcohol), которая является признанной в стандартизации качества проводимого лечения. Эта шкала также весьма удобна для проведения клинических испытаний новых лекарственных препаратов. Она включает следующие 15 признаков: тремор, тошнота, потоотделение, тактильные слуховые зрительные расстройства, качество контакта, тревога, ажитация, нарушение мышления, судорожные припадки, головная боль, покраснение лица, ЧСС, температура, АД.

Лечение ААС

Лечение легких и средних степеней неосложненного ААС осуществляют назначением различных депримирующих и седативных средств. Следует избегать применения седативных нейролептиков и длительно действующих бензодиазепинов. При назначении депрессантов ЦНС всегда существует реальная опасность развития гипотензии (в случае применения нейролептиков — неуправляемой), поскольку их эффекты разворачиваются на фоне «эндогенных антагонистов» — катехоламинов и, соответственно, подчиняются законам фармакологического антагонизма в целом.

Лечение тяжелого ААС является проблемой неотложной медицины и включает методы фармако- и психотерапии, среди которых первостепенное значение имеют следующие мероприятия:

1. Нормализация медиаторных нарушений.

Создание условий для развития седации, устранение тревоги, ранняя профилактика ментальных и когнитивных нарушений.

2. Лечение дизгидрии, дизиионии, дизосмии.

2.1. Восстановление электролитного баланса (в первую очередь по хлору и натрию), устранение дисгидрии.

2.2. Проведение гемодилюции, удаление и связывание токсических продуктов обмена, образующихся при ААС.

3. Нормализация метаболических процессов, создание условий для гликолиза и окислительного фосфорилирования.

4. Лечение осложнений ААС (со стороны системы дыхания, органов ЖКТ, нарушений терморегуляции, воспалительных процессов и др.)

5. Общеукрепляющая терапия, витаминотерапия.

6. Психотерапия и социальная реабилитация.

1. Восстановление электролитного баланса является одним из наиболее деликатных аспектов лечения ААС, правильное проведение которого влияет не столько на ближайшее течение процесса, сколько на последствия перенесенного ААС (Sellers E., 1995; 1996). Вместе с тем этот этап терапии, часто недооцениваемый врачами, проводится эмпирически. Необходимо сразу отметить, что реальная оценка осмолярности (тоничности) плазмы возможна только путем осмометрии. В данном случае значения анионного промежутка $\{Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)\}$ не свидетельствуют об имеющемся типе дисгидрии.

В раннем периоде ААС возникает дегидратация, чаще всего гипертоническая вследствие потери воды или гипотоническая из-за потери натрия (см. рис. 7). При выраженных нарушениях, обычно сопровождающих длительные «запой», возникают условия для формирования гипергидратации, в основном гипотонической, также связанной с потерей натрия, развитие которой связывают с нарушением секреции вазопрессина под воздействием этанола. Следует отметить, что гипергидратация возникает также и при неправильном устранении дегидратации инфузионными средствами, особенно у подростков.

Итак, развитие гипертонической дегидратации сопутствует более легким проявлениям ААС. Клиническими признаками ее являются жажда, беспокойство больных, сухость кожи и слизистых, нарушение моторики кишечника (понос), олигурия. Этот тип дисгидрии может сопровождаться относительной гипернатриемией, метаболическим ацидозом. Для коррекции нарушений базисными растворами используют 5% раствор глюкозы, который восстанавливает объем внеклеточной жидкости, содержание воды в клетках. Достигнутое «водное» равновесие поддерживают изотоническими растворами электролитов, такими как лактасол, раствор Рингера, которые одновременно являются средством проведения гемодилюции. Можно реко-

мендовать и смесь, осмолярность которой составляет 214 ммосм/л. При проведении терапии эти растворы целесообразно назначать через «гребенку» (т.е. смешивать друг с другом), тогда введение концентрированных растворов глюкозы, аскорбиновой кислоты (с целью детоксикации, усиления гликолиза, активизации синтеза глюкокортикоидов и изменения градиента концентрации) можно проводить в ближайшее время от начала инфузии.

Нагрузка глюкозой должна сопровождаться назначением веществ, усиливающих декарбоксилирование пировиноградной кислоты, которая образуется при гликолизе и в дальнейшем может окисляться в молочную кислоту или декарбоксилироваться, переходя в цикл Кребса. Для этого рекомендуют тиамин, кокарбоксилазу, а также рибоксин, который добавляют к 5% раствору глюкозы. На наш взгляд, назначение рибоксина является необходимым звеном в патогенетической терапии метаболических и медиаторных нарушений, возникающих при ААС.

Завершают проведение инфузионной терапии введением гемодеза, одновременно проводят энтеросорбцию и кормят больных.

Гипотоническая дегидратация сопутствует тяжелой степени ААС, когда «запой» длится месяцами. У больных определяются выраженные нарушения питания, резкое снижение массы тела, тошнота и рвота при попытках приема пищи, неврологическая симптоматика. При такой форме дисгидрии потери электролитов (натрия, калия, магния) «опережают» потерю воды, что сопровождается гиповолемией, нарушением работы сердца, расстройствами дыхания и т.д. Это состояние более сложное по патогенезу, корректировать его следует осторожно, так как быстрая коррекция может привести к развитию жизнеопасных осложнений и стойкой инвалидизации больного (см. ниже). Недостаток натрия сопровождается снижением реакции сосудов на катехоламины и нестабильностью АД. Назначение вазодилататоров любых фармакологических групп, особенно α -адреноблокаторов, становится опасным.

Для инфузионной базисной терапии гипотонической дегидратации используют гипертонические, а затем изотонические растворы (глюкозы, электролитов), которые восстанавливают осмолярность экстрацеллюлярного (внеклеточного) пространства, тем самым уменьшая отек клеток. Циркуляторные нарушения устраняют объем-замещающими растворами. Коррекцию дисгидрии проводят медленно. Это особенно касается инфузии натрий-содержащих растворов, которые вводят с убывающей скоростью. В

дальнейшем назначают изотонические растворы электролитов (раствор Рингера, лактосол, трисоль) и гемодез, который обеспечивает «внутрисосудистую сорбцию» токсических продуктов обмена веществ.

Целесообразным является назначение растворов, приготовленных из порошка «Регидрон» для приема внутрь.

Контроль объема вводимых растворов осуществляют по уровню натрия плазмы, ЦВД, диурезу и улучшению самочувствия больных. Средний объем инфузии составляет 30 мл/кг массы тела.

Основным осложнением инфузионной терапии является развитие гипергидратации, гиперволемии и сердечно-сосудистой недостаточности.

Стимуляцию диуреза при нормальном ходе терапии следует проводить после устранения дегидратации и назначения гемодеза.

Изменение «вектора» физико-химического градиента (который является совокупностью концентрационного, гидростатического и осмотического градиентов) наиболее рационально проводить за счет изменения концентрационного (методом гемодилюции) и осмотического (методом постепенного увеличения осмолярности

плазмы, после устранения дисгидрии) градиентов. Следует помнить, что назначение глюкозы алкоголикам с алиментарными проблемами, а таковых большинство, может сопровождаться развитием энцефалопатии Вернике вследствие недостаточности тиамина. Общеизвестной безопасной однократной дозой тиамина (взрослым и старшим подросткам) при назначении глюкозы (в условиях делирия) являются 100 мг препарата в вену.

2. Многие алкоголики, пытаясь самостоятельно «выйти» из абстиненции, принимают совместно с этанолом препараты депримирующего действия. Это может приводить к кумулятивному эффекту и вызывать остановку дыхания, коллапс, экстрапирамидный синдром, нарушение терморегуляции и гематологические осложнения (Becker С., 1989), психопатологическую гиперпродукцию. Для седатации применяют:

— бензодиазепины, ГАМК-миметики, липофильные бета-адреноблокаторы, альфа-2-адреномиметики, а также липофильные антихолинэстеразные средства, такие как аминостигмин (дозы препаратов указаны в соответствующих разделах). Цель применения этих средств заключается в усилении активности трофотропных медиаторных систем и развитии реципрок-

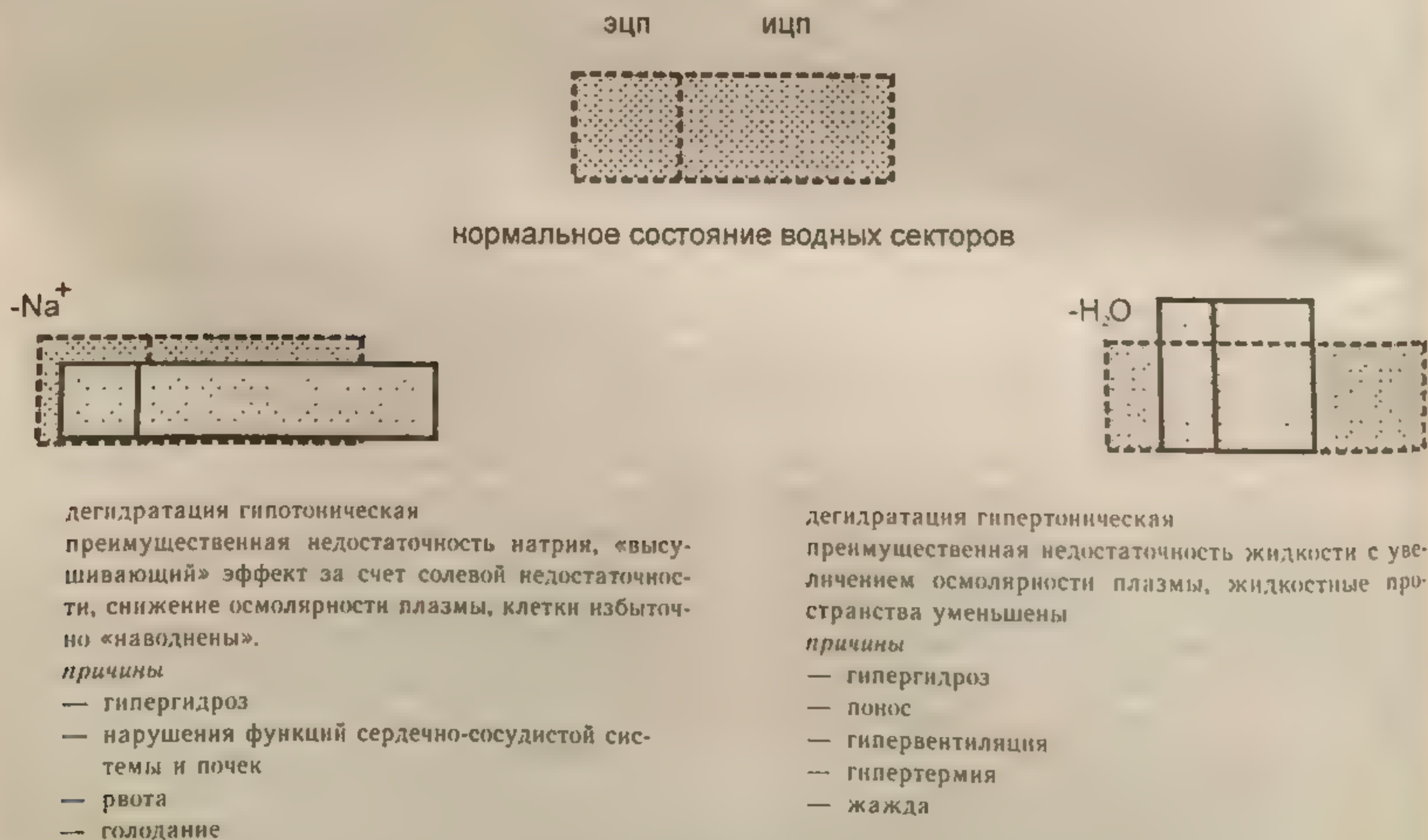


Рис. 7. Нарушения водного баланса, наблюдаемые при алкогольном абстинентном синдроме.

Условные обозначения: на оси абсцисс представлены изменения содержания воды, на оси ординат представлены изменения концентрации натрия; ЭЦП — экстрацеллюлярное (внеклеточное) пространство; ИЦП — интрацеллюлярное (внутриклеточное) пространство.

ного торможения эрготропных систем. Клинически такое действие проявляется в усилении седации, устранении тревоги и ажитации. Из группы бензодиазепинов предпочтение следует отдавать препаратам с наименьшим периодом полувыведения: оксазепаму, лоразепаму или диазепаму, их можно вводить и в прямую кишку (фирма «Деситин»). Бензодиазепиновая группа является основной в терапии ААС. Некоторые препараты этой группы образуют активные липофильные метаболиты, которые длительно выводятся из организма, угнетают дыхание, не устраняют тревогу и создают условия для развития перекрестной зависимости. Такие препараты не следует назначать. Бензодиазепины существенно различаются по фармакокинетике (см. табл. 27).

Применение ГАМК-миметиков (натрия оксипутирата) является вариантом патогенетической терапии: производные гамма-аминомасляной кислоты являются фармакологическими антагонистами активирующих медиаторов. Они

тормозят выделение последних из пресинаптических окончаний, реакцию на них постсинаптических структур, устраняют судороги, проявляют противогипоксическое действие, увеличивают синтез АТФ и креатинфосфата, устраняют внутриклеточный ацидоз. Однако в условиях ААС фармакодинамика оксипутирата натрия может меняться. Следует помнить, что он снижает внеклеточную концентрацию калия и при биотрансформации может переходить в глутаминовую кислоту, являющуюся медиатором NMDA-глутаминового рецептора. Поэтому многие врачи отказались использовать оксипутират натрия при этой патологии в силу его трудности дозирования для достижения благоприятного эффекта. Весьма перспективными следует считать циклические производные ГАМК, такие как фенибут, толибут, а также пируватдегидрогеназный комплекс на основе пикамилон (комбинированного препарата, состоящего из никотинол-ГАМК) и коферментов, усиливающих декарбоксилирование пирувиноградной кислоты

Таблица 27

Сравнительная характеристика бензодиазепинов

Препарат	Пик действия (ч)	T _{0.5} (ч)	Значимые метаболиты	Равноэффективные дозы	Скорость наступления эффекта
Препараты длительного действия					
хлордiazепоксид (либриум)	2,3	5—30	дезметилхлориддiazепоксид	10	
хлоразепал (транксен)	2,0		дезметилдiazепам	7,5	быстрая
дiazепам (валлум, сибазон)	1,0	20—100	дезметилдiazепам	5	быстрая
фенозепам	1,5	40	(36—200 ч)	1	умеренная
флюразепам (далман)		40	дезалкилфлюразепам (40—250 ч)	30	быстрая
галазепам		20	дезметилдiazепам (36—200 ч)	15	умеренная
празепам		10	дезметилдiazепам	7,5	медленная
клоназепам		3—60	нет	2	умеренная
квазепам			оксоквазепам	7,5	медленная
Препараты средней продолжительности действия					
альпразолам (ксанакс)	2	12—15	альфа-ОН альпразолам	0,5	быстрая
лоразепам (ативан)	2,3	10—20	нет	1	умеренная
оксазепам (серакс)	3,0	4—15	нет	15	медленная
темазепам (ресторил)		8—22	нет	15	медленная
Препараты короткого действия					
триазолам (галцион)		3—5	альфа-ОН-триазолам	0,5	быстрая
мидазолам (версед)		2—5	нет	0,5	быстрая

(Afanasiev V.V. et al., 1995; 1996). Этот комплекс вводят 2—3 раза в сутки в составе инфузионной терапии. Его действие сопровождается седацией (без нарушения дыхания), сонливостью и снижением вегетативных проявлений ААС, зарегистрированных по шкале CIWA-A.

В клинической практике зарубежных центров в лечении делирия, особенно при угрозе развития судорог, применяют комбинацию бензодиазепинов в течение 4—7 дней. При наличии у больного эпилепсии и (или) судорог в анамнезе применяют фенobarбитал, считая, что каждые 15 мг последнего устраняют действие 30,0 мл 40% раствора этанола. Следовательно, больной, который выпил 250 мл водки, должен получить 120 мг фенobarбитала внутрь (но не более 600 мг/сутки), затем дозу фенobarбитала снижают в течение каждого последующего дня на 10—15% (Busch H. et al., 1988).

Дифенин применяют по 100 мг 2 раза в сутки внутрь при остром ААС и по его окончании, снижая дозы вдвое, в течение астено-вегетативного синдрома (Dombinova S. A. et al., 1996).

Применение липофильных бета-блокаторов опасно, более оправданным является применение блокаторов каналов кальция. Многие из них безопасны в устранении гипертензии и аритмии. Липофильные препараты (нимодипин, диуманкал) способны изменять мотивацию. В экспериментальных исследованиях диуманкал (3 мг/кг) уменьшал выраженность ААС и одновременно снижал активность АлАТ, АсАТ, КФК сыворотки крови, нормализовал скорость синтеза тромбопластина, процессы ретракции фибринового сгустка. Выявлено, что лечение диуманкалом (5 мг/кг) снижало потребление и предпочтение этанола к 10 дню лечения. Хотя диуманкал уступал по эффекту нилвадипину, не наблюдалось резкого увеличения потребления этанола после его отмены, что указывает на способность диуманкала снижать влечение к алкоголю. Диуманкал уменьшал активность каталазы, КФК, щелочной фосфатазы, АсАТ и содержание МДА в сыворотке крови. В отличие от нилвадипина и унитиола, он не усиливал гипокоагуляцию и даже нормализовал процессы образования и ретракции фибринового сгустка (Giganova T. A. et al., 1995, 1996).

В заключение следует заметить, что психотропные средства не являются индифферентными препаратами, особенно в условиях ААС. Их

избыточное применение с целью «успокоить» больного может обернуться непоправимыми последствиями в виде нарушения высших психических функций у подростка, таких как память, интеллект и мышление.

3. Дезгидрии практически всегда сопутствует ацидоз, в условиях ААС — чаще метаболический. Его компенсация частично обеспечивается газовым путем — выведением углекислоты легкими и развитием газового алкалоза, вследствие чего замедляется декарбоксилирование важного субстрата гликолиза — пировиноградной кислоты. Поэтому при низком pO_2 арт. (менее 30 мм рт. ст.) следует увеличить дозы коферментных препаратов, способствующих ее декарбоксилированию (пиридоксин, тиамин, кокарбоксилаза). Обычно развитие метаболического ацидоза сопровождается гипертонической гипергидратацией и гиперхлоремией, поэтому устранение водно-электролитных нарушений является одновременно и способом нормализации метаболических процессов.

Существуют препараты, способствующие ускорению декарбоксилирования пировиноградной кислоты. Один из них — комбинированный отечественный препарат на основе пикамилона, содержащий элементы пируватдегидрогеназного комплекса. Он способствует развитию седации, вероятно, за счет пикамилона, снижает уровень молочной кислоты в крови и устраняет некоторые клинические проявления ААС (тремор, озноб и т. д.). Из других средств, особенно в условиях гипертонической дегидратации, применяют 3% раствор натрия гидрокарбоната и 5% раствор глюкозы, смешанные 1:1. Ингредиенты смеси усиливают проникновение друг друга внутрь клетки (ион натрия обеспечивает «воротный» механизм проникновения глюкозы в клетку по типу вторично-активного транспорта), тем самым устраняют дегидратацию, не увеличивая при этом вне- и внутриклеточную осмолярность.

В лечении ААС также применяют гепатопротекторы, среди которых наибольшее значение имеют эссенциале-форте и метадоксил. В последние годы в лечении ААС применяют вещества, которые увеличивают длительность ремиссии после «выхода» из ААС, среди них следует упомянуть селективные серотониноблокаторы и агонисты-антагонисты опиатергических рецепторов (Sellers E., 1976; 1995).

Энцефалопатия Вернике (ЭВ)

Вопреки распространенному мнению, ЭВ является частым, частично обратимым осложнением хронической интоксикации этанолом, которое вы-

звано дефицитом тиамина (его отсутствием в продуктах питания, мальадсорбцией, снижением содержания в печени). Группу риска представляют

больные хроническим алкоголизмом с сопутствующими алиментарными проблемами, такими как рак желудка; пациенты, находящиеся на диализе; лица с синдромом иммунодефицита (Daftyan D., 1987), а также подростки с врожденной недостаточностью некоторых ферментных систем

Тиамин является кофактором ряда ключевых ферментов гликолиза и белкового обмена, таких как транскетолаза, альфа-кетоглутарат-дегидрогеназа, пируват дегидрогеназа (Victor M., 1989). Этот витамин также участвует в передаче нервного импульса в глутаматном и холинергическом синапсах, поэтому снижение его концентрации в организме приводит к нарушению работы зависимых от него ферментов и нервных клеток. В результате клетки мозга становятся неспособными усваивать глюкозу, что является главным патогенетическим фактором развития ЭВ. Частый прием спиртного, особенно при наличии факторов риска, сопровождается функциональной кумуляцией эффектов этанола. Функциональные повреждения нейронов, во многом связанные с гиперпродукцией молочной кислоты, предшествуют морфологическим изменениям нервной ткани (Chagness M., 1989). Медиаторным компонентом при развитии ЭВ является гиперактивность НМДА-рецепторов, так как назначение блокаторов НДМА-глутаматных рецепторов улучшает неблагоприятный прогноз ЭВ (Langlais P., 1988).

Клинически ЭВ проявляется триадой симптомов:

- энцефалопатией различной степени тяжести (от эмоциональной уплощенности, нарушений внимания до дезориентации и развития ажитирующего делирия при ААС). Энцефалопатия наблюдается у 70% больных, причем у 5% из них она завершается прогрессирующим развитием комы (Centerwal B., 1978);

- нистагмом, диплопией, офтальмоплегией, стробизмом, парезом прямых мышц глаза, нарушением конвергенции глазных яблок, которые связаны с центральными парезами некоторых черепно-мозговых нервов (oculomotorius, abducens, vestibular nuclei). Следует отметить, что парез 6-й пары обычно является билатеральным;

- атаксией, которая развивается в результате полинейропатии и мозжечковых расстройств.

Алкогольная деменция (АЛД)

Основным симптомом АЛД являются нарушения памяти, глубина которых варьирует от легких расстройств в виде ретро- и антеградной амнезии до развития тотального слабоумия. У подростков легкие формы нарушений памяти часто замещаются конфабуляциями (Lee K.,

ЭВ част, сопутствует гипотермия (Nagreg C., 1983)

Перечисленные симптомы могут быть невыраженными, стертыми и свойственны большому числу заболеваний, поэтому ЭВ встречается намного чаще, чем ее диагностируют, расценивая в качестве «дисметаболической энцефалопатии». M. Chagness (1989) считает, что при подозрении на ЭВ в дифференциальной диагностике следует применять высокотехнологичные методы, такие как компьютерная томография, при которой обнаруживается атрофия маммиллярных тел, симметричное исчезновение рисунка вокруг 3-го, 4-го желудочков мозга

По тяжести осложнений ЭВ является неотложным состоянием, и при подозрении на нее следует незамедлительно провести следующее лечение:

- немедленно назначить тиамин (100 мг/сутки, внутривенно, в течение 5 дней);

- препараты Mg^{++} и Zn^{++} , повышающие аффинитет транскетолазы к тиамину;

- растворы глюкозы для создания градиента концентрации в клетках мозга (их вводят только после назначения тиамина, так как изолированное введение в условиях дефицита тиамина может провоцировать обострение ЭВ!);

- при невозможности не пить спиртное подростку рекомендуют прием тиамина вместе со спиртными напитками (Centerwal B., 1978).

При адекватном лечении тиамин в первую очередь выправляются нарушения зрения. Это происходит в течение нескольких часов. Энцефалопатия, оглушение и атаксия обычно проходят в течение нескольких дней, иногда недель. Быстрый «ответ» на терапию свидетельствует скорее о биохимических (нежели о структурных) изменениях в мозге и может расцениваться в качестве благоприятного течения ЭВ, однако у 80% пролеченных больных тем не менее прогрессивно снижается память и эмоциональная окраска восприятия при сохранении интеллекта и сенсорных функций (Eckart M., 1986). Подобные изменения расценивают в качестве осложнений ЭВ, квалифицируя их как алкогольную деменцию и корсаковский синдром.

1979). АЛД может развиваться вне зависимости от запоя, после острой интоксикации этанолом, а также в период ААС (Zuker D. et. al., 1985).

Факторами риска для развития АЛД являются:

- алиментарные причины;

— дефицит тиамина и никотиновой кислоты;

— неврологические нарушения, развивающиеся при хроническом алкоголизме;

— инфекции ЦНС,

— а также некоторые заболевания ЦНС, такие как гепатоцеребральная дегенерация, синдром Макиафава—Бигнами (некроз мозолистого тела и подлежащего белого вещества мозга) и частые черепно-мозговые травмы в анамнезе (Kawamura M. et al., 1985). Начало АД может быть внезапным в виде нарушения когнитивных функций после инфекции или развития субдуральной гематомы при черепно-мозговой травме (Torgvik A., 1982).

В развитии АД большую роль играют участие холинергических систем базальных отделов мозга: отмечено сходство гистохимических изменений в мозге при АД, Корсаковском синдроме и болезни Альцгеймера, которые проявляются в снижении активности холинацетилазы и нарушении синтеза ацетилхолина (Arendt T., 1983). В последние годы внимание исследователей привлекают серотонинергические системы, так как длительное лечение блокаторами обратного захвата серотонина (флувоксамином и зимельдином) улучшает память при АД и Корсаковском синдроме (Martin P., 1989; Weingarther H. et al., 1983). Также следует отметить роль центральных альфа-2-адрен-

ергических рецепторов мозга, активация которых способна препятствовать развитию когнитивных нарушений при алкогольной патологии, по крайней мере, попытки применять клонидин (клофелин) при Корсаковском синдроме сопровождались успехом (Martin P., 1984). Между разными видами слабоумия имеются существенные нейрохимические различия, которые могут служить маркерами в их дифференциальной диагностике. Считают, что маркером АД является снижение концентрации соматостатина в спинномозговой жидкости (Martin P., 1989). При невозможности определить эту концентрацию диагностика АД затруднена. Рекомендуют проводить томографию, при которой выявляется снижение плотности дорсо-медиальных отделов таламуса, увеличение размеров борозд и желудочков мозга (Charness M., 1989), по сравнению с теми размерами, которые, например, обнаруживаются при ААС (Victor M., 1989). Очень важно заметить, что изменения объема различных отделов мозга являются паренхиматозными и не зависят от изменения водных секторов и нарушений, связанных с отеком мозга (Carlen N., 1984.; Miller G. et al., 1988).

К сожалению, следует признать, что, несмотря на определенные достижения в изучении патогенеза АД, специфических средств ее лечения не существует.

Мозжечковая дегенерация (МД)

МД проявляется расстройствами, которые происходят из-за гибели корковых клеток Пуркинье (Victor M., 1989). МД формируется в течение длительного времени (не менее 10 лет), первоначально проявляется дизартрией, затем атаксией, без нистагма (Victor M., 1989). Особенностью клинического течения МД является внезапное прогрессирующее ухудшение состояния больных в течение нескольких недель, особенно после «обрыва запоя» (Victor M., 1989). Считают, что наиболее существенными прово-

цирующими МД-факторами являются дизония (Kleinschmidt de Masters B., 1981), имеющая место при неадекватной инфузионной терапии (см. миелинолиз Варолиевого моста), и дефицит тиамина. Морфологические и рентгенологические изменения при МД напоминают таковые при ЭВ, особенно в передне-верхнем черве мозжечка. В лечение следует включать тиамин, проводить тщательный контроль электролитов плазмы при назначении инфузионной терапии для купирования ААС.

Центральный миелинолиз Варолиевого моста (ЦМВМ)

Грозное осложнение острой и хронической экспозиции этанолом, проявляющееся спутанным сознанием, комой, бульбарными расстройствами, пара- и тетраплегией (или парезом) с развитием отека мозга, заканчивающегося смертью больного. Подострое течение характеризуется дизартрией, дисфагией, невозможностью высунуть язык, нарушением моторных процессов, симптомом «заклинивания» — затруднения движения головы и локтей — несмотря

на нормальное сознание и адекватную реакцию на ситуацию.

В качестве главного пускового фактора в развитии ЦМВМ большинство авторов выделяют дизонию по натрию, точнее быструю коррекцию гипо(гипер)натриемии при лечении острой интоксикации этанолом и алкогольного абстинентного синдрома (Ayns Y. et al., 1987; Tomilson B., 1976; Norenberg M., 1982; Charness M., 1989). ЦМВМ воспроизводится

экспериментально и хроническим (1987).

Часто наблюдаются симптомные факторы (Adams R. et al., 1989):

— алкоголь;
— энцефалопатия;
— печеночная недостаточность.

Неврологические

Клинико-лабораторные особенности

Клиническая картина

Осложнения

Метаболические нарушения

Медиаторные нарушения

Морфологические изменения

Томография

Прогноз

экспериментально быстрой коррекцией острой и хронической гипонатриемии (Illowsky B., 1987).

Часто начало заболевания протекает бессимптомно после проведенной «коррекции» ААС. Факторами риска для развития ЦМВМ являются (Adams R., 1959; Victor M., 1989; Chagness M., 1989):

- алкогольный абстинентный синдром;
- энцефалопатия Вернике;
- печеночная энцефалопатия;

— анорексия;

— ожирение;

— болезнь Аддисона — Бирмера;

— болезнь Вильсона — Кенона;

— гипонатриемия вследствие приема тиазидных диуретиков и других мочегонных препаратов

Морфологическая картина при ЦМВМ выглядит в виде демиелинизации и последующей вакуолизации аксонов основания Варолиево-

Таблица 28

Неврологические осложнения, наблюдающиеся при острой и хронической алкогольной патологии

Клинико-лабораторные особенности	Энцефалопатия Вернике	Алкогольная деменция	Мозжечковая дегенерация	ЦМВМ
Клиническая картина	Нарушения памяти, горизонтальный нистагм, офтальмоплегия, атаксия, гипотермия, гипотензия	Ретро/антеградная амнезия, атаксия	Атаксия	Дизартрия, дисфагия, парезы, параличи, патологические рефлексы, спутанное сознание, кома
Осложнения	Корсаковский синдром, полное нарушение когнитивных функций, сопор, кома	Синдром Макиава — Бигами, полное нарушение когнитивных функций	Прогрессирующие мозжечковые расстройства	Прогрессирующие бульбарные расстройства
Метаболические нарушения	Дефицит тиамина, цинка, нарушение усвоения глюкозы мозгом	Дефицит тиамина, никотиновой кислоты, голод, гиперкортизолемиа	Нарушение обмена тиамина, электролитные нарушения	Дизония по натрию
Медиаторные нарушения	Активация, альфа-2-адренорецепторов	Угнетение холинергических, серотонинергических систем, соматостатиновых рецепторов ЦНС	Нет	Нет
Морфологические изменения	Атрофия мамиллярных тел гипоталамуса, микрогеморагии, демиелинизация, пролиферативные изменения эндотелия	Увеличение объема желудочков мозга, увеличение глубины борозд, снижение количества дендритов нейронов гиппокампа, фронтальной коры	Дегенеративные изменения клеток Пуркинье в области передне-верхнего рога гиппокампа	Симметричная демиелинизация и вакуолизация аксонов спинных отделов Варолиева моста и передних областей, поражение кортико-спинальных путей
Томография, MRI	Симметричное снижение плотности рисунка вокруг 3-го, 4-го желудочков, силвиевого водопровода, атрофия мамиллярных тел и гипоталамуса	Снижение плотности рисунка вокруг дорсо-медиального таламуса, увеличение объема желудочков мозга, глубины борозд (при отсутствии абстиненции), атрофия коры мозжечка	Снижение плотности Варолиева моста	
Прогноз	Неблагоприятный	Неблагоприятный	Благоприятный	Неблагоприятный

го моста и подлежащих областей (striatum, thalamus, cerebellum). Поражение охватывает симметричные части *pons* и на макропрепарате представляет собой треугольник белого цвета, локализованный в основании Варолиева моста (Wright D., 1979). Рентгенологическая картина ЦМВМ напоминает нарушения, обнаруживаемые при рассеянном склерозе, деменции, энцефалите (снижение плотности ткани моста), однако без перивентрикулярных поражений.

Специфического лечения миелинолиза не существует, его развитие можно предотвратить адекватной коррекцией гипонатриемии при любых видах острой алкогольной патологии.

Алкогольная нейропатия (АНП)

АНП представляет собой прогрессирующее поражение периферических нервов, которое проявляется в виде фокальных и симметричных парестезий, чувства онемения в конечностях, мышечной слабости, нарушения перцепции, снижении сухожильных рефлексов (Charness M., 1989). Клинические признаки АНП возникают вследствие изолированного и(или) множественного поражения периферических нервов. В основе АНП

Большинство авторов рекомендует увеличивать содержание Na в плазме не более чем до 130 ммоль/л (Charness M., 1989; Osborn H., 1994 и др.). Максимально интенсивно коррекцию дисиионии гипертоническими натрий-содержащими растворами следует проводить из расчета 2 ммоль Na/(л·ч) (25 ммоль/л за 48 ч), при среднем времени до 0,55 ммоль/(л·ч), что составляет менее 12 ммоль/(л·сутки) (Ayus J., 1987; Charness M., 1989). В экспериментах A. Rojiani (1987) было выявлено положительное действие глюкокортикоидов при ЦМВМ, однако клинических данных, подтверждающих экспериментальную гипотезу, нет. В табл. 28 суммированы рассмотренные заболевания.

лежат алиментарные причины (дефицит витаминов группы В), в результате чего формируется нарушение аксонального транспорта и последующая демиелинизация сенсорных и моторных нервных стволов (Becker C., 1991).

Улучшение питания и витаминотерапия reduцируют проявления алкогольной АНП, формирование вегетативных расстройств ухудшает прогноз (Hillburt M., 1984).

Алкогольная миопатия (АМП)

АМП — самостоятельное заболевание, клинически проявляющееся слабостью, снижением массы мышечных групп плечевого пояса и бедра, мышечными болями, локальным отеком, часто в сочетании с дисфагией. В основе АМП лежат мембранотоксические эффекты Э, которые приводят к нарушению работы Na^+/K^+ -АТФ-азы, а также синаптотропное действие этанола, итогом которого является нарушение обмена внутриклеточного кальция в виде его секвестрации (Charness M., 1989). Провоцирующими развитие АМП факторами считают гипокалиемию, гипофосфатемию, причем при АМП не наблюдается резкого увеличения креатинфосфокиназы крови и миоглобина в моче (Martin F., 1972), подобно тому, что наблюдают при лекарственном рабдомиолизе. Морфологические признаки АМП проявляются некротическими изменениями в мышечных волокнах 1-го типа (волокна с низким содержанием миозиновой АТФ-азы) и атрофическими процессами в волокнах 2-го типа (волокна с высоким содержанием миозиновой АТФ-азы). Осложнениями АМП являются рабдомиолиз и аритмии.

Таким образом, рассмотренные заболевания являются следствием острого и хронического

приема этанола, и они являются грозными, зачастую фатальными осложнениями, которые возникают при интоксикации этим ядом.

В зарубежных центрах используют «маркеры», определяющие зависимость к Э. Мы хотим привести некоторые из них, они могут быть полезными при наличии соответствующих лабораторных условий:

— увеличение активности аденилатциклазы (Tabakoff B., 1994);

— избыточное содержание АМФ в лимфоцитах (Nagy L. et al., 1988);

— атипичные формы моноаминоксидазы в тромбоцитах (Tabakoff B. et al., 1988);

— снижение тропности транскетолазы к тиаминофосфату в фибробластах (Mukherjee A. et al., 1987);

— увеличенный синтез фосфатидилэтанола в лимфоцитах (Muellar G. et al., 1988);

— снижение способности увеличивать уровень пролактина при стимуляции Э (Schuckit M. et al., 1987);

— устойчивость к атаксии при приеме этанола (Schuckit M., 1985).

Следует помнить, что ААС является сложной многокомпонентной формой аутокоидной патологии и перед тем, как приступить к его лече-

нию в домашних условиях, необходимо четко представлять показания к немедленной госпитализации:

— наличие сопутствующей патологии (недостаточность функции печени, синдром Мэллори-Вэйса, нарушения питания, тахикардия более 100 в мин, грубый тремор, усиление ажитации и т. д.);

галлюциноз, тахикардия, наличие нескольких АС в анамнезе,

— увеличение температуры тела выше 38,5 °C, энцефалопатия Вернике

— спутанности сознания, делирий, черепно-мозговая травма в анамнезе, социальная изоляция больного

2.4. Отравления многоатомными спиртами

Метанол (древесный спирт), изопропанол (резиновый спирт), этиленгликоль, целлосольвы

Общие положения

В большинстве наблюдений острые отравления детей многоатомными спиртами и гликолями относятся к категории случайных. В клинической практике наиболее часто встречаются отравления метанолом (М), этиленгликолем (ЭГ), его эфирами (целлосольвами) и изопропанолом (ИП). Возможность выполнить химико-токсикологическое исследование биосред суще-

ствует далеко не в каждом стационаре, куда могут попадать такие больные, поэтому тщательное клиническое и лабораторное обследование подростка с алкогольной интоксикацией (АИ), сопровождающееся резистентным к лечению метаболическим ацидозом, позволяет ориентироваться в диагнозе и выборе правильной тактики лечения.

Физико-химические свойства спиртов

ИП ($\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$, плотность 0,79 г/мл) — бесцветная прозрачная летучая жидкость с характерным запахом, напоминающим ацетон, и вкусом этилового спирта.

М (CH_3OH , плотность 0,81 г/мл) — также бесцветная прозрачная летучая жидкость без запаха, по вкусу сходная с этанолом.

ЭГ ($\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$, плотность 1,11 г/мл) — бесцветная сиропообразная жидкость без запаха, по вкусу слегка напоминает этиловый спирт.

Целлосольвы представляют собой алкильные производные ЭГ. Существуют монометилловый эфир ЭГ (2-метоксиэтанолметил целлосольв, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), моноэтиловый эфир (2-этоксиэтанолцеллосольв, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), бутиловый эфир (бутилцеллосольв, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), а также группа полиэтиленгликолей с общей формулой $\text{ONCH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Промышленное применение, эпидемиология отравлений

ИП и М широко применяются в промышленности в качестве заменителей этанола (табл. 29, 30). ЭГ в основном используется как антифриз, охладитель и консервант, он является и промышленным заменителем глицерина. Целлосольвы применяются в качестве растворителей. В отчете Американской академии токсикологических центров за 1993 г. (Litowitz T. et al., 1993) количество отравлений ИП составило — 13045; М, — 1918; Э — 5328 случаев.

Современных достоверных статистических данных о применении рассматриваемых спиртов в России мы не обнаружили, однако, еще по данным ЦСУ СССР, общее количество смертей при отравлении спиртами всех типов за 1988 г. составило 17000. Оснований полагать, что летальность при острых отравлениях спиртами с годами снизилась, нет.

Токсикокинетика и токсикодинамика спиртов

Показатели токсикокинетики спиртов имеют определяющее значение при выборе тактики лечения. Среди этих показателей ориентирами в проведении мер по детоксикации являются:

максимальная концентрация спирта в крови (C_{max}), периоды полувыведения ($T_{0,5}$) исходных продуктов и токсических метаболитов и показатели клиренса.

Резорбция и распределение спиртов

Все спирты — гомологи этанола, высоко липофильны, поэтому их резорбция (включая кожную аппликацию) происходит быстро.

При приеме внутрь ИП резорбируется в течение 0,5 ч. Острые отравления ИП описаны после наложения компрессов (Lewin G. et al., 1977): кожная аппликация особенно опасна для детей. В экспериментах на кроликах было показано выраженное резорбтивное действие ИП при кожной аппликации (Jergard D. et al., 1992). В исследованиях G. Lewin с соавт. (1977) установлено, что разовая доза ИП при введении внутрь из расчета 2 мг/кг создает C_{max} равную 1,47 мг/мл, в то время как кожная аппликация параллельно с ингаляцией формирует уровень ИП в крови 1,12 мг/мл.

Смертельной дозой (LD_{100}) ИП при приеме внутрь для взрослых считают 240 мл, уровни смертельных концентраций варьируют от 0,04 мг/л у детей до 4,4 мг/л у взрослых. Метаболитом ИП является ацетон, эндогенный уровень которого у здоровых людей составляет 0,01 мг%. У больных диабетом I-го типа, а также у голодающих людей ацетонемия может возрастать до 700 мг/л (Baselt R., 1982), причем в крови таких больных часто определяется и ИП, образованный эндогенным путем (Bailey D., 1990).

Установлено, что метаболизм ИП осуществляется параллельно резорбции, и при при-

еме спирта внутрь ацетонемия нарастает через 15 мин (Kelner M. et al. 1983), причем концентрация ацетона продолжает увеличиваться при достижении изопропиловым спиртом уровня «плато» (Jergard D. et al., 1992). Таким образом метаболические взаимосвязи, возникающие в процессе деградации изопропанола, в частности продукция ацетона, могут создавать известные трудности в интерпретации лабораторных данных, что имеет чрезвычайно важное судебно-медицинское значение.

Объем распределения (V_d) ИП составляет 0,6—0,7 л/кг. У взрослых период полувыведения ($T_{0,5}$) ИП и его метаболита ацетона составляют 2,9—16,2 ч (со средним временем 7 ч) и 7,6—26,2 ч соответственно. ИП выводится по законам нелинейной кинетики, т. е. снижение концентрации ИП прямо пропорционально времени (Goldfrank L., 1994).

Резорбция М завершается в течение 1-го часа после приема яда. Смертельная доза составляет от 30 до 250 мл. Средние значения смертельных концентраций яда в плазме взрослых составляют 1 г/л, у детей — 0,4 г/л (Kahn A., Blum D., 1979). Однако в литературе представлены случаи полного выздоровления больных, у которых концентрация М в крови составляла 9,2 г/л (Martens J., 1982). При низких концентрациях М в плазме процесс элиминации подчиняется законам кинетики первого

Таблица 29

Промышленные продукты, содержащие изопропанол

Материалы	Процент изопропанола
Цементы	20
Детергенты	2—10
Дезинфицирующие средства	5—10
Стеклоочистители	5—60
Лаки	5—11
Растворители лаков	13—20
Жидкость для снятия лака	Различный
Растворители красок	5—25

Таблица 30

Промышленные продукты, содержащие метанол

Материалы	Процент метанола
Топливные антифризы	99—100
Стеклоочистители	60—100
Растворители красок	4—42
Растворители лаков	5—15

порядка (снижение концентрации спирта обратно пропорционально времени), при высоких концентрациях подчиняется законам кинетики нулевого порядка (снижение концентрации не зависит от времени и составляет 8,5 мг/(дл·ч), отсюда различны и периоды полувыведения, длительность которых зависит от количества выпитого спирта (Baselt R., 1982). В силу особенностей элиминации М (95% разрушается в печени, 5% выводится почками в неизменном виде, 1% с воздухом легкими) $T_{0,5}$ М, принятого в низких дозах, составляет 14—27 ч и увеличивается до 30 ч при приеме в высоких дозах. При блоке этанолом алкогольдегидрогеназы $T_{0,5}$ М увеличивается до 35 ч и более (Lovejoy F., 1982).

Резорбция М (в том числе через кожу) происходит быстро, в течение первого часа, V_d и $T_{0,5}$ составляют 0,6 л/кг и 2—24 ч соответственно.

Резорбция ЭГ также завершается через час после его приема. C_{max} колеблется в пределах 1—4 ч, $T_{0,5}$ ЭГ и его токсического метаболита гликолевой кислоты составляют от 2,9 до 4,9 ч и 7,0 ч соответственно (Jacobsen D. et al., 1988). В присутствии этанола его $T_{0,5}$ увеличивается до 17 ч; V_d ЭГ равен 0,8 л/кг, смертельной дозой считают 100 мл выпитого яда (Baselt R., 1982). Данные о смертельных концентрациях ЭГ различны (до 0,5 г/л). Резорбция целлосольвов аналогична скорости резорбции ЭГ.

Метаболизм алифатических спиртов

Метаболические превращения алифатических спиртов протекают однонаправленно, различия заключаются в скорости образования продуктов обмена и их токсичности. Пусковые процессы определяет алкогольдегидрогеназа (АлкДГ) печени, превращая ИП в ацетон, М в формальдегид и ЭГ в гликоальдегид.

Ацетон как эндогенный продукт нормального обмена далее не метаболизируется (рис. 8).

Кетоны в силу ионной связи ($C=O$) являются стабильными соединениями, следовательно, менее реактогенными и при известных обстоя-

тельствах способны накапливаться в организме. Интересным представляется факт обнаружения ИП в крови у больных диабетом.

Так, при диабетическом кетоацидозе в присутствии нормальных уровней АлкДГ (рис. 9) увеличивается восстановленная форма никотинамиддинуклеотидфосфата (НАДФН₂). Убирая из структуры ИП два протона, АлкДГ катализирует окислительно-восстановительную пару изопропанол-ацетон. Акцептором протонов является НАДФ, который восстанавливается до НАДФН₂.

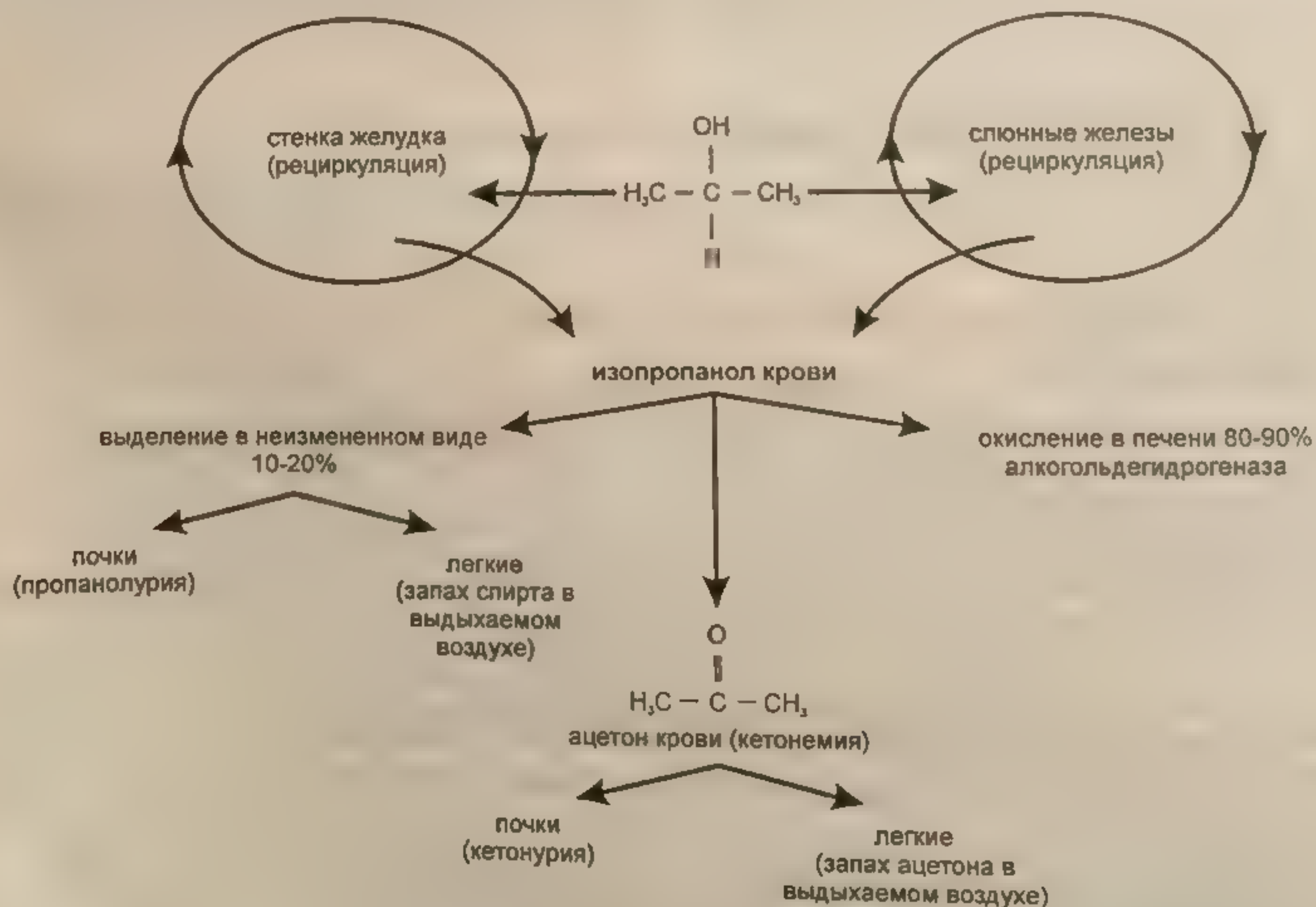


Рис. 8. Токсикокинетика и метаболизм изопропанола.

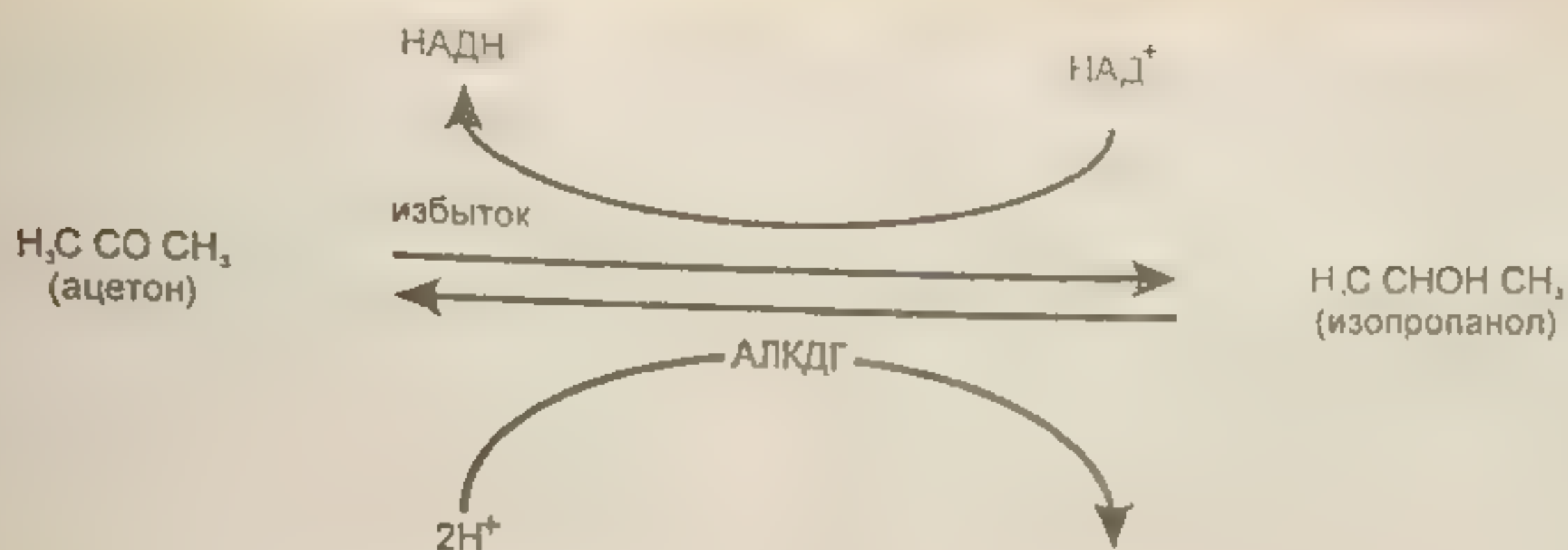


Рис. 9. Ресинтез изопропанола при кетоацидозе

По мнению А. Laborit (1972), высокая концентрация восстановленных дегидрогеназ является следствием метаболизма любого спирта и представляет собой реакцию эндогенной биохимической защиты от ионов водорода. Усилению этой реакции и, соответственно, ресинтезу ИП способствует высокая осмолярность плазмы, снижение емкости бикарбонатного буфера и pH крови в целом, а также гипергликемия (Davis P., 1984).

В отличие от метаболитов ИП, метаболиты М и ЭГ (формальдегид и гликоальдегид) претерпевают дальнейшие превращения, окисляясь альдегиддегидрогеназой (АлДГ) в муравьи-

ную и гликолевую кислоты соответственно (рис. 10), альдегиды более токсичны по сравнению с исходными спиртами.

При окислении М скорость-лимитирующей реакцией в его метаболическом цикле является образование альдегида (рис. 10). При обмене ЭГ подобной реакцией считают переход гликолевой кислоты в глиоксиловую (Golgsfrank L., 1994) (см. рис. 11)

Муравьиная и гликолевая кислоты являются ингибиторами тканевого дыхания. Это действие усиливается в условиях ацидоза

Последнее заключение имеет прямое отношение к проведению терапии этанолом, когда

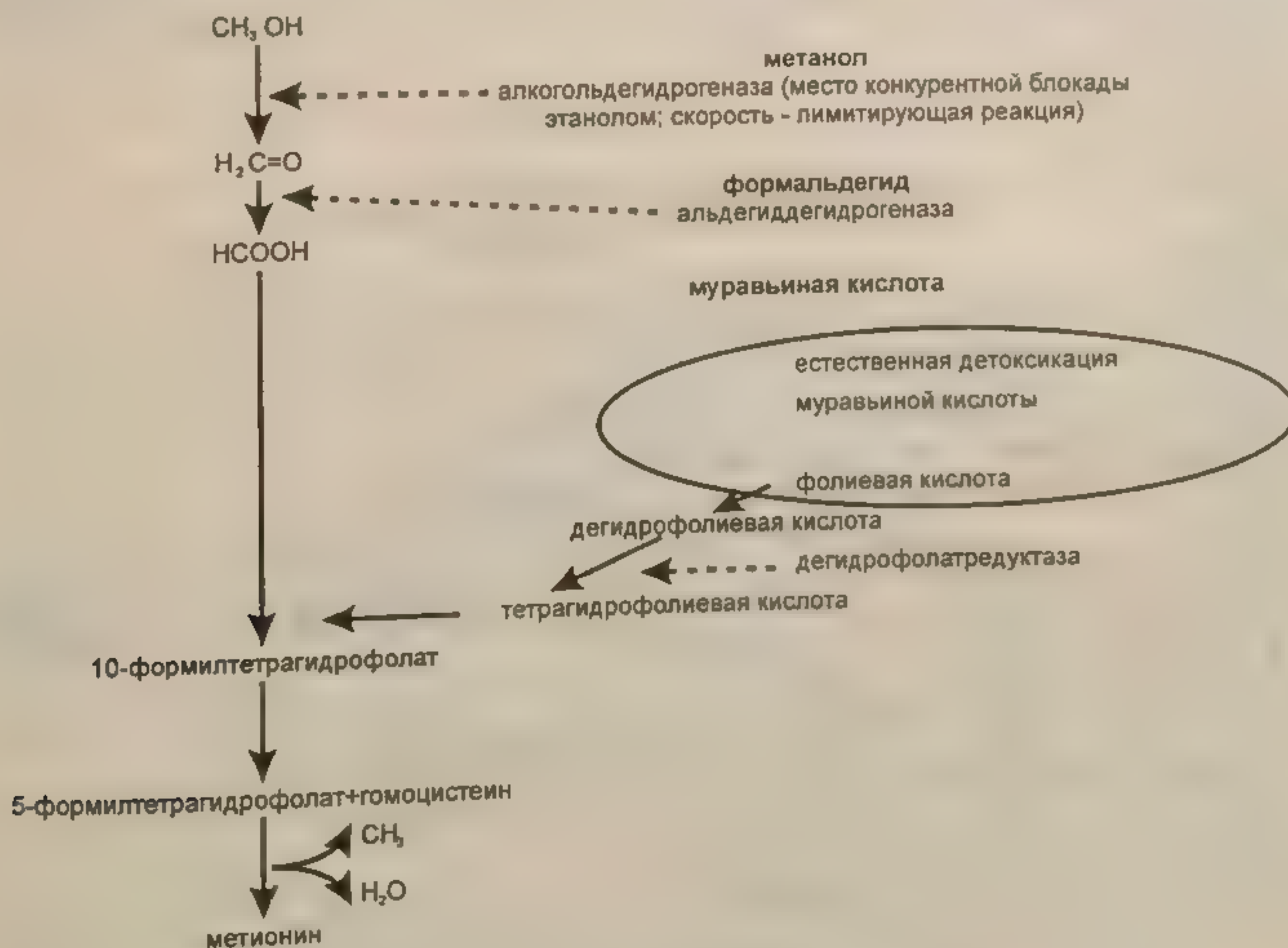


Рис. 10. Основные метаболические пути метанола.

ацидоз не является противопоказанием к его назначению. В ходе обмена ЭГ суммарная фракция финального метаболита — оксалата составляет от 0,5 до 10%. Он не полностью экскретируется почками и откладывается в тканях.

Полагают, что гипокальциемия лежит в основе изменений ЭКГ, в частности является причиной увеличения интервала Q—T (Ellenborg M., 1988). При низкой концентрации Ca^{++} в плазме формируется тетания (Kulig K. et al., 1984). С другой стороны, при отравлении ЭГ кристаллы оксалата кальция образуются в почках, мозге и легких и вызывают некротические изменения в тканях.

Считают, что в формировании цитотоксического эффекта ЭГ главную роль играет гликолевая кислота и ее метаболит глиоксиловая кислота, тканевые уровни которых определяют нефротоксический эффект ЭГ (Bove K., 1996; Frederick E. et al., 1967).

Таким образом, метаболизм ЭГ и М является примером реакции токсификации, а АлкДГ и АлДГ являются двумя основными ферментами, обеспечивающими образование токсических метаболитов при обмене этих спиртов.

Активность АлкДГ может быть увеличена введением гомологичных алкоголей или назначением лекарственных препаратов (Fuller H., 1927; Mendelson J. et al., 1957; Peterson C., 1981). Теоретически алкоголики могут быть более уязвимы

к действию жидкостей, содержащих алкоголь, чем люди непьющие, поскольку оборот токсических метаболитов при алкоголизации увеличивается за счет микросомальной индукции.

Однако сочетанный прием этанола вместе с рассматриваемыми спиртами (что происходит довольно часто) существенно замедляет образование токсических метаболитов, поскольку существует различная аффинность АлкДГ в гомологичном ряду алкоголей. Этанол обладает наибольшим сродством к АлкДГ, которое превышает по силе образуемых с ферментом связей М и ЭГ в 10 и 100 раз соответственно (Pons L., Custer R., 1946; Blair A., 1966).

Установлено, что $T_{0,5}$ М составляет в среднем 24 ч, в присутствии этанола этот показатель увеличивается до нескольких дней (Jacobsen D., 1988; Mahieu P., 1987). $T_{0,5}$ ЭГ составляет 3—5 ч, присутствие этанола увеличивает его в 10 и более раз (Jacobsen D. et al., 1988). Например, уровень этанола, равный 1—2 г/л, увеличивает $T_{0,5}$ ЭГ до 17 ч (Peterson C., 1981). Влияние этанола на токсичность ИП неизвестно.

Особую роль в метаболизме спиртов играют коферменты и витамины, среди них наиболее изучены взаимоотношения фолиевой кислоты и продуктов обмена М. Установлено, что фолат является важнейшим кофактором различных типов окисления с четкой видовой резистентностью к токсическому действию спиртов.

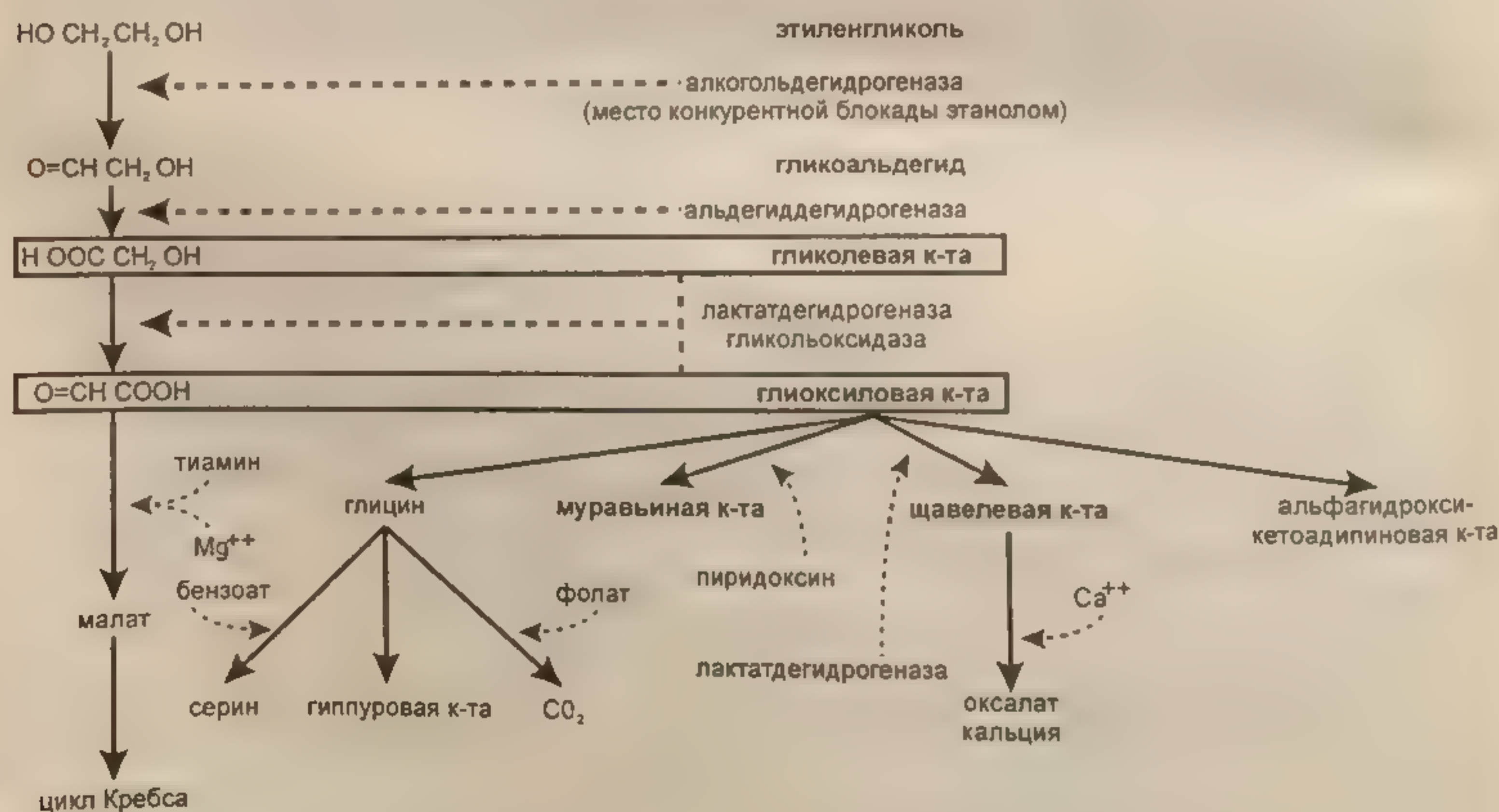


Рис. 11. Основные метаболические пути этиленгликоля.

Алкоголики, а также лица с хроническим недоеданием в силу алиментарных причин более чувствительны к токсическому действию М по сравнению с людьми полноценного питания (Lavelle K., 1977).

При обмене ЭГ в качестве кофакторов окисления глиоксиловой кислоты выступают тиамин и пиридоксин (рис. 11), и поэтому их назначение может оказать детоксицирующий эффект (Parry M., Wallach R., 1974; Burkhardt K., 1990).

аналогичный действию фалиеион кислоты при отравлении М.

Метаболизм целлосольвов происходит в печени. Монометилловые производные эфиров ЭГ превращаются в М и в ЭГ и далее в соответствующие продукты обмена, поэтому токсическое действие монометилцеллосольва сочетается в себе токсикодинамические эффекты М и ЭГ и является наиболее выраженным по сравнению со спиртами и гликолями

Элиминация

Легкие и почки являются основными путями выведения спиртов и их продуктов обмена, особенно в случае нарушенного метаболизма в печени (т.е. чем больше повреждена печень, тем сильнее запах «перегара»). Для ИП и ацетона основным является легочный путь выведения (Natowicz M. et al., 1985). Почечная экскреция ИП минимальна. Изучая токсическое действие ИП в экспериментах на собаках, A. Lehman (1944) не обнаружил различий по $T_{0.5}$ у животных контрольной группы и нефрэктомированных животных. ИП также выделяется со слюной и в составе желудочного сока (Lehman A., 1944). Для М характерны легочная и почечная элиминации, чем объясняют длительный период его полувыведения. Присутствие этанола резко замедляет клиренс М (Noker P. et al., 1980; Jacobsen D. et al., 1988).

ЭГ и гликолевая кислота в основном выводятся почками, причем интенсивность почечной

экскреции возрастает с увеличением дозы ЭГ (McChesney et al., 1971)

Таким образом, в патогенезе острых отравлений спиртами главное значение играет накопление их токсических метаболитов: ацетона (при отравлении ИП), формальдегида и муравьиной кислоты (при отравлении М), гликолевой, глиоксиловой и щавелевой кислот (при отравлении ЭГ), муравьиной, гликолевой, глиоксиловой и щавелевой кислот (при отравлении целлосольвами). Подобные реакции, в ходе которых продукты метаболизма превышают по токсичности исходные субстраты, называют реакциями «летального синтеза», или реакциями токсификации. Следует помнить, что для образования токсических метаболитов необходим определенный период времени, в течение которого можно провести детоксикацию конкурентными антагонистами (этанолом) или эфферентными методами лечения (гемодиализом)

Клиническая картина отравлений спиртами

Отравление изопропанолом

Часто подростки умышленно скрывают факт потребления алифатических спиртов или не в состоянии вообще представить какие-либо сведения о том, что они пили. При сборе анамнеза всегда следует иметь в виду возможность сочетанного потребления этанола, резко изменяющего клиническую картину отравления М и ЭГ.

Все три спирта оказывают поэтапно развивающееся депримирующее действие, финалом которого является токсическая кома, способная привести к остановке дыхания и сердца. Наиболее выраженным депрессантом ЦНС является ИП, при отравлении которым кома может длиться несколько суток (Lacouture P. et al., 1989; Natowicz M. et al., 1985).

Неизвестно, в какой мере продукция ацетона влияет на глубину угнетающего действия ИП, но наркотический эффект ИП вдвое больше, чем у этанола, М и ЭГ (Rosanski S., 1982).

В опытах на собаках установлено, что сила депримирующего действия ЭГ соответствует эффекту этанола (Lehman A., 1944). Наименьшее депримирующее действие оказывает М, даже в тех случаях, когда его концентрация в биосредах достаточно высока (Bennett I. et al., 1953; Nanji A., 1984).

Отравления ИП протекают с развитием сопора или комы на фоне гипотензии, тахикардии и гипотермии. От больных исходит характерный запах спирта и ацетона. Глубина нарушения сознания зависит от уровня ИП в крови. Обычно коматозное состояние развивается при концентрации 1 г/л (Levin G. et al., 1977).

Нарушения гемодинамики происходят за счет периферической вазодилатации и угнетения сократительной способности миокарда. Частой причиной снижения давления являются желудочно-кишечные кровотечения.

Отравления метанолом

При отравлении М симптомы интоксикации нарастают в течение 1—2 суток. После приема М эффект опьянения не выражен, больные отмечают тошноту и общую слабость, могут быть ориентированы и четко отвечать на вопросы, запаха спирта может не быть. Развитое отравление М характеризуется триадой симптомов: расстройством зрения, болями в желудке и декомпенсированным метаболическим ацидозом. Отмечают напряжение шейных мышц, гипертонус конечностей, сухие кожные покровы и слизистые оболочки, гиперемию, цианоз. Тахикардия у большинства пациентов с последующим замедлением частоты пульса. Аналогичным образом изменяется артериальное давление (гипертензия — гипотензия). Быстро прогрессируют симптомы сердечно-сосудистой недостаточности, сопряженные с центральными нарушениями дыхания (Лужников Е. А., 1994).

Нарушения зрения и боль в глазах проявляются в различные сроки после приема яда.

Окулотоксическое действие может развиваться через 40 мин — 72 ч (Lovejoy F., 1982) и проявляться нарушением остроты зрения, диплопией, изменением цветоощущения, мидриазом, фиксированностью взора, отеком диска зрительного нерва вследствие его демиелинизации (Nayfeh M. et al., 1977).

В основе таких повреждений зрения лежат нарушения фосфорилирующих процессов в системе цитохромоксидазы (цитохром типа аа3). В результате нарушается энергообразование, и как следствие — изменяется массоперенос веществ через аксолемму (см. схему 7), что приводит к демиелинизации и последующей атрофии зрительного нерва (Sharpe J. et al., 1982).

В опытах *in vitro* формальдегид в концентрациях 0,0005—0,01 М уже угнетает в сетчатке глаза окислительное фосфорилирование, анаэробный гликолиз, снижает уровень АТФ, необходимого для функции светочувствительных элементов сетчатки. Особенно страдает анаэробный гликолиз. У отравленных метанолом в различных тканях, в том числе и в сетчатке глаза, обнаруживают его в концентрации 0,04 М (Cooper J., Kini M., 1963).

Продукты М взаимодействуют на протяжении не всей цепи электронного транспорта, и некоторые субстраты, например НАДН, не чувствительны к действию муравьиной кислоты. В литературе имеются сообщения об обратимости нарушения зрения при приеме токсических доз М даже после развития полной слепоты (Scrimgeour E. et al., 1982).

В патогенезе нарушений зрения при отравлении спиртами, вероятно, существуют общие

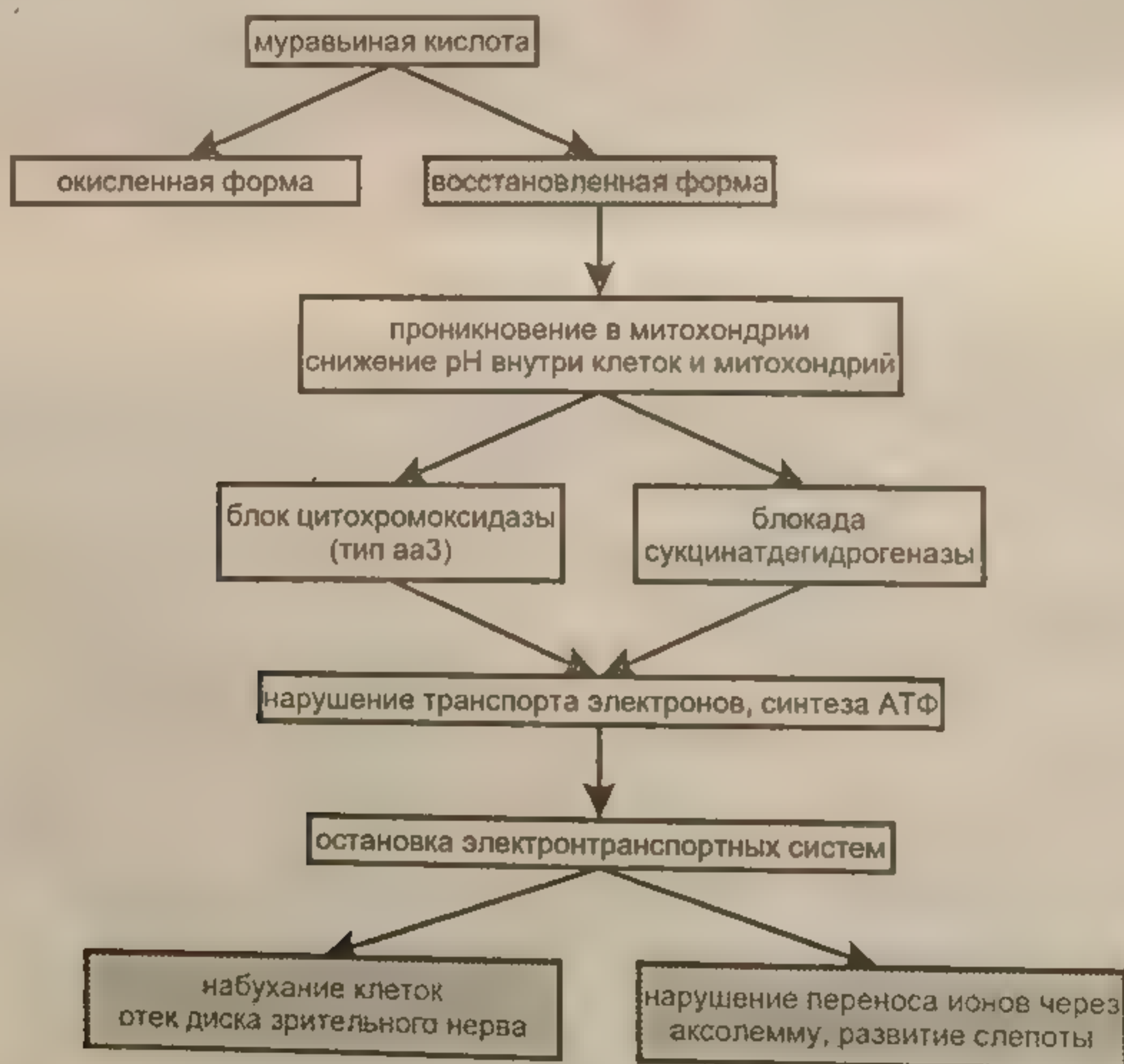


Схема 7. Механизм окулотоксического действия метанола.

механизмы, так как отравления ИП и ЭГ сопровождаются развитием сходных клинических признаков, различных по глубине и определяемых при офтальмологическом исследовании широкие зрачки, снижение остроты зрения, гиперемия и отек диска зрительного нерва; отек зрительного нерва сочетается с гиперемией сетчатки; отек сетчатки — с признаками атрофии зрительного нерва (Ahmed M., 1971).

При отравлении спиртами может формироваться период мнимого благополучия за счет образования менее токсических промежуточных метаболитов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта также характерны для острых отравлений М: тошнота, рвота, боли в животе — наиболее частые симптомы отравления. Эпидемиологические исследования, проведенные в США, показали, что 67% больных, включая детей, предъявляли жалобы на острые эпигастральные боли с симптомами острого живота (Bennett I., 1981). Основной причиной этого болевого синдрома при отравлении М считают острый панкреатит. На секции панкреонекроз определяли у 8 из 10 пострадавших (Bennett I., 1953).

В соматогенной фазе отравления может развиться паркинсонический синдром (McLean D. et al., 1980), причиной которого считают некротические изменения в стриопаллидарной системе (Aquilonius S. et al., 1980).

Отравление этиленгликолем

При осмотре больного в домашних условиях запах ацетона отсутствует и определяется признаки выраженного ацидоза, всегда следует думать об отравлении Э. В отличие от первых двух спиртов, в клинической картине отравления ЭГ выражена стадийность (Лужников Е. А., 1994; Lovejoy F., 1982).

Первая стадия (период начальных изменений, развивается в среднем до 12 ч после приема) проявляется центральным депримирующим действием;

Вторая стадия (12—36 ч) характеризуется метаболическими сдвигами и нарушениями функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Ацидоз развивается после латентного периода, занимающего в среднем 4 ч. Во время этой стадии наблюдается одышка, цианоз, а также респираторный дистресс-синдром (РДС) и кардиомегалия. Часто развиваются первичные осложнения в виде острой сердечной недостаточности и сосудистого коллапса. Считают, что РДС, который развивается при отравлении спиртами, имеет не кардиогенную природу, а формируется вследствие прямого пульмонотоксического действия летучих спиртов во время их элиминации (Catchings T. et al., 1985).

Третья стадия процесса (нефротоксическая, развивается спустя 24—72 ч после отравления) проявляется протеинурией, гематурией, присут-

Таблица 31

Клинико-лабораторные признаки, определяемые при отравлении спиртами
(цит. по Goldfrank L., 1994, с добавлением авторов)

Показатель	Изопропанол	Метанол	Этиленгликоль
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия, отрицательный инотропный эффект	Гипотензия, гемодинамический отек легких	Тахикардия, гипер/гипотензия, аритмия, миокардит
ЦНС	Головная боль, головокружение, мышечная слабость, атаксия, арефлексия	Опьянение, головокружение, кома, судороги, нарушение терморегуляции	Атаксия, сомноленция, опьянение, судороги, миоклонусы, кома, отек мозга
ЖКТ	Тошнота, рвота, боли в животе, кровавый стул	Анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, синдром Мейо-Робсона	Тошнота, рвота
Офтальмологические нарушения		Диплопия, светобоязнь, мидриаз, отек диска зрительного нерва	Офтальмоплегия, нистагм
Легочные	Запах ацетона, трахеобронхит, угнетение дыхания		Одышка, гипервентиляция, некардиогенный отек, боль при дыхании, влажные хрипы
Лабораторные и функциональные пробы	Эугликемия, увеличение осмолярности (без метаболич. ацидоза), кетонемия, ацетонурия	Метаболический ацидоз, увеличение анионного промежутка, увеличение активности щелочной фосфатазы, нарушение ЭКГ, суправентрикулярная желудочковая тахикардия	Метаболический ацидоз, увеличение анионного промежутка, гипокальциемия, увеличение интервала Q—T

ствием кристаллов оксалатов в моче (Gibbs D. et al., 1970).

Ранними признаками формирования почечной недостаточности также являются интенсивные боли в животе и в области почек. Олигурия и анурия развиваются в течение 72 ч после отравления. В более легких случаях почечная недостаточность заканчивается протеинурией, гематурией и увеличением остаточного азота. При тяжелых отравлениях восстановление функции почек начинается через 40—50 дней (Collins J. et al., 1970).

Некоторые авторы выделяют 4 стадию (Factor S., Lava N., 1987) — отдаленных центральных нарушений, включающих в себя паралич черепно-мозговых нервов, среди которых наиболее часто отмечают поражение шестой пары.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Лабораторная диагностика является очень важной в дифференциальной диагностике отравлений многоатомными спиртами и помимо обычных лабораторных исследований включает в себя:

- многократные измерения КОС и электролитов плазмы крови (K^+ , Na^+ , Ca^{++});
- измерения осмолярности плазмы;
- расчет анионного и осмолярного промежутков на основании значений этих показателей;
- химико-токсикологическое определение спиртов, которое проводят с помощью методов газовой (или газо-жидкостной) хроматографии;
- микроскопию осадка мочи, и, если возможно, определяют флуоресценцию мочи, так как в антифризы добавляют флуоресцентные вещества.

Токсикологическое исследование биосред по возможности должно быть многократным. В направлении на анализ необходимо указывать время экспозиции.

Рутинные исследования включают общий клинический анализ крови и мочи, гематокрит, общий азот, креатинин, креатинфосфокиназу (у больных, длительное время пребывающих в коматозном состоянии), мочевины, АЛТ и АСТ, ЭКГ, рентгенологическое исследование грудной клетки.

Многие стационары нашей страны лишены возможности проводить необходимый перечень лабораторных исследований, однако мы считаем необходимым привести расчеты метаболических различий при отравлении спиртами, поскольку только они позволяют выбирать адекватную тактику лечения при отсутствии возможности хроматографического анализа. Эти методы универсальны и широко применяются в клиниках многих стран.

В табл. 31 суммированы клинические симптомы при острых отравлениях М, ИП, ЭГ.

Действие целлосольвов отсрочено во времени, так как для образования токсичных метаболитов необходим переход эфира в М и ЭГ. Целлосольвы оказывают местнораздражающее действие и способны проникать через кожу. Пары эфиров ЭГ вызывают повреждение слизистых оболочек ротовой полости и верхних отделов респираторной системы. Воспалительный процесс сопровождается развитием анемии, макроцитозом, гипоплазией костного мозга, которые могут сохраняться на протяжении длительного периода после острого отравления (Ellenhorn, M., 1988).

При приеме внутрь отравление целлосольвами формирует синдром угнетения ЦНС, нарушение гемодинамики, окулотоксическое действие и нарушение функции почек.

Все многоатомные спирты увеличивают осмолярность плазмы. Причиной ее увеличения является метаболический ацидоз и связанная с ним трансминерализация (Burkhardt K., 1990).

На основании нарушений гидроинного равновесия рассчитывают анионный промежуток (АП), который представляет собой разность между концентрацией катиона Na^+ и суммой анионов (Cl^- , HCO_3^-). Нормальные значения АП не превышают 16 мэкв/л (Burkhardt K., 1990; Goldfrank L., 1994) и в среднем составляют 8—12 мэкв/л. Эта цифра отражает вклад экзогенных органических кислот и эндогенных сульфатов и фосфатов, а также катионов Ca^{++} и Mg^{++} .

Общая формула для расчета АП выглядит следующим образом:

$$АП = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

Максимально выраженный АП наблюдается при отравлении кислотами, следовательно, из спиртов в наибольшей степени его будут формировать ЭГ и М. Следует отметить, что иногда при метаболическом ацидозе АП не определяется, в основном это происходит при резком снижении HCO_3^- и его компенсации гиперхлоремией (например, при отравлении хлором).

Увеличение АП наблюдают при следующих отравлениях и патологических состояниях:

- отравлении метанолом (за счет образования муравьиной кислоты);
- отравлении этиленгликолем (вследствие накопления гликолевой кислоты);
- отравлении железом (причина не ясна);
- изониазидом (из-за развития лактатацидоза);

— при отравлении салицилатами (за счет накопления органических кислот);

— при уремии (из-за накопления органических кислот);

— при диабете (вследствие кетоацидоза)

При дифференциальной диагностике уремии и диабет исключаются измерением остаточного азота, креатинина и глюкозы крови. Лактацидоз, обычно связанный с судорожным синдромом при отравлении изониазидом, наблюдается при гипотензии и гипоксии вообще (вследствие присоединения шока, инфаркта миокарда, сепсиса, декомпенсации печени). Салицилаты формируют резко выраженный компенсаторный дыхательный алкалоз, часто на фоне гипертермии, гипогликемии, коагулопатии.

При отравлении этанолом, а также при «голодном кетоацидозе» развиваются алкогольный и алиментарный кетозы, которые формируются без увеличения АП.

Отравления препаратами железа проявляются характерной клинической картиной (неукротимой рвотой, поносом с примесью крови, гипотензией), которые развиваются в течение первых 6 ч после отравления.

Для отравлений изониазидом весьма характерным является судорожный синдром, рефрактерный к бензодиазепинам и коррегируемый пиридоксином.

Декомпенсированный метаболический ацидоз с резким снижением бикарбонатов плазмы, резистентный к назначению натрия гидрокарбоната, с высоким АП должен настораживать на возможное отравление М или ЭГ.

АП увеличивается после биотрансформации ЭГ и М. Поэтому метаболический ацидоз проявляется в начале заболевания, а увеличение АП формируется позже, в связи с этим многократные измерения электролитов плазмы и КОС становятся необходимым условием для правильной диагностики острых отравлений

многоатомными спиртами и адекватной их терапии.

В дополнение к АП существенный вклад в лабораторную диагностику отравлений вносят расчеты осмолярного промежутка (ОП). ОП является разностью между измеренной осмолярностью плазмы и расчетной осмолярностью.

Формула для расчета выглядит следующим образом

$$2\text{Na}^+ + \frac{\text{Общий азот}}{2,8} + \frac{\text{Глюкоза}}{18}$$

Приводим пример расчета ОП

— при измерении лабораторных показателей у ребенка, доставленного с острым отравлением многоатомными спиртами, значения натрия, общего азота и глюкозы крови составили 141, 19 и 104 мэкв/л, тогда ОП у него мог бы быть

$$141 \times 2 + \frac{19}{2,8} + \frac{104}{18} = 295 \text{ мосм/л}$$

Измеренная на криосмометре осмолярность составила 333 мосм/л.

Осмолярный промежуток будет равен разности измеренной и расчетной осмолярности:

$$\text{ОП} = 333 - 295 = 38 \text{ мосм/л}$$

Крайне важно заметить, что по ОП можно ориентировочно определять концентрацию ЭГ в крови с помощью формулы:

$$\frac{\text{ОП} \times \text{Молекулярная масса этиленгликоля}}{10}$$

В нашем случае ориентировочная концентрация ЭГ составит:

$$\frac{38 \times 62}{10} = 235 \text{ мг\%}$$

В табл. 32 представлены значения молекулярных масс основных многоатомных спиртов и фактор пересчета для определения концентрации спиртов в крови по значениям ОП.

Таблица 32

Молекулярная масса многоатомных спиртов и гликолей и фактор пересчета для определения их концентрации по осмолярному промежутку

Названия алкоголя или гликоля	Молекулярная масса	Фактор пересчета
Ацетон	58	5,8
Этанол	46	4,6
Этиленгликоль	62	6,2
Изопропанол	60	6,0
Метанол	32	3,2
Пропиленгликоль	72	7,2

При измерении осмолярности рекомендуют применять криометоды (во избежание ошибки за счет испарения спиртов). Физиологические значения осмолярности плазмы варьируют от 280 до 300 мосм/л. Физиологические значения ОП составляют 10 мосм/л. Ложно-положительные результаты могут наблюдаться при гипонатриемии, гиперлипидемии, гиперпротеинемии, а также при назначении осмотических диуретиков. Ложно-отрицательные — при низких концентрациях ЭГ в крови.

Таким образом, составляющими диагностического теста, определяемого как ОП, являются осмотически активные компоненты плазмы: натрий, остаточный азот и глюкоза.

В табл. 33 суммированы основные сведения о кинетике спиртов, их метаболитов и представлена качественная характеристика наличия АП и ОП в ряду токсических спиртов и гликолей, откуда следует, что М и ЭГ формируют наиболее высокие значения АП и ОП, однако отсутствие последних не исключает диагноза отравления ЭГ.

Таблица 33

Различие некоторых лабораторных показателей в ряду спиртов

Спирт	T _{0,5} или клиренс	Основные метаболиты	АП и ацидоз	Кетоз	Запах	Симптомы
Этанол	15—30 мг/(дл·ч)	Ацетальдегид	+	+	+	Алкогольный кетоацидоз
Метанол	8,5 мг/(дл·ч)	Формальдегид	++	+		Слепота, отек диска зрительного нерва
Этиленгликоль	2,5—4,5 ч	Щавелевая кислота	++	+		ОПН, гипокальциемия, кристаллы оксалата в моче
Изопропанол	2,5—3,5 ч	Ацетон		+	+	Геморрагический трахеобронхит, гастрит

При отравлении ИП ОП возрастает только при сопутствующей гипотензии. Значение промежутков увеличивается при лактоацидозе, поэтому необходимы измерения глюкозы и кетоновых тел.

Быстрым способом оценки кетоновых тел является ацидотест, а также микроскопия осадка мочи, в которой определяют оксалаты.

Лечение

Состав лечебных мероприятий при тяжелом отравлении токсическими спиртами складывается из следующих принципов:

1. Стабилизация состояния больного, осуществление первичных заборов крови для ХТИ и определение степени ацидоза.

2. Удаление яда: промывание желудка, назначение энтеросорбции, проведение гемодилюции, форсированного диуреза и раннего гемодиализа.

3. Назначение антидотов (этанолтерапия).

4. Симптоматическая терапия.

Началом лечения любого больного с алкогольной интоксикацией при неясном составе выпитого является стабилизация артериального давления и дыхания. Обеспечивают доступ к крупной вене, отсасывают слизь и рвотные массы из полости рта, носа, глотки, назначают инфузионную терапию (ИТ). При западении языка вводят воздуховод. При отсутствии глоточного и гортанного рефлексов проводят интубацию трахен, переводят больного на ИВЛ, осуществляют туалет бронхиального дерева.

На догоспитальном этапе в практике неотложной токсикологии зарубежных стран при алкогольной коме и отравлении спиртами тяжелой степени распространено внутривенное вве-

дение комбинации препаратов, состоящих из 2 мг налоксона, 25 г глюкозы и 100 мг тиамина. Их назначение одновременно является способом фармакологической диагностики отравлений опиатами, клофелином и этанолом (Ellenhorn M., 1988; Olson K., 1989; Burkhardt K., 1990; 1992; Goldfrank L., 1994).

При сопутствующем судорожном синдроме оптимальным препаратом считают дифенин, который лишен центрального депримирующего действия (Kulig K., 1984) и не влияет на гемодинамику дыхания (Goldfrank L., 1994). При отсутствии дифенина назначают реланиум в соответствующих возрасту дозах. При резистентном судорожном синдроме, с целью диагностики отравления изониазидом, в вену вводят пиридоксин (см. главу 8).

При коротком времени экспозиции (от 2 до 4 ч) проводят обильное промывание желудка с целью прекращения резорбции яда. По мнению M. Ellenhorn (1988), промывание желудка неэффективно, если со времени приема спирта или гликоля прошло более 4—6 ч. Следует иметь в виду, что коматозное состояние и сочетанное применение некоторых лекарственных препаратов (снотворных, противосудорожных, антихолинергических и т. д.) существенно замедляют

моторику ЖКТ и тем самым увеличивают время резорбции токсических спиртов, поэтому зондовое промывание желудка (ЗПЖ) при относительно длительном времени экспозиции алкоголей может играть положительную роль в удалении яда (Бонитенко Ю. Ю., 1989).

Считают, что энтеросорбция необходима, если время экспозиции спиртов составляет не более 3 ч (Burkhardt K., 1992; Decker W. et al., 1986). При проведении исследования кинетики этанола на добровольцах обнаружили, что назначение сорбентов через 1 ч после приема спирта существенно не влияло на показатели кинетики, хотя *in vitro* на модели желудка человека 5 г карболена связывали 100 мл 26% М и 50 мл 20% ЭГ.

Безопасность карболена позволяет назначать его в дозе 1 г/кг массы, хотя считают, что его действие неэффективно для больных, которые доставлены спустя несколько часов после отравления спиртами (Katona B. et al., 1989).

Детям, которые находятся в состоянии комы, промывание желудка проводят после интубации трахеи, а при зондовом введении сорбента любого типа назначают церукал с целью профилактики рвоты и аспирации рвотных масс.

Отравление ИП требует лечения подобно тому, какое проводят больным с интоксикацией этанолом. Параллельно удалению яда проводят инфузионную терапию (ИТ).

Основной целью ИТ при отравлении спиртами является гемодилюция, регидратация и улучшение микроциркуляции. В состав ИТ входят кристаллоидные растворы (5% раствор глюкозы, лактасол, реполяризирующая смесь).

Усиление почечной элиминации ИП и высших спиртов (бутилового, амилового, гексилового) осуществляется путем назначения щелочного форсированного диуреза, который проводят в составе ИТ. Так, за первый час лечения взрослых внутривенно вводят 1,5 л жидкости, детям в соответствующих возрасту количествах.

В лечении отравленных спиртами помимо гемодилюции применяют форсирование диуреза с ощелачиванием плазмы крови.

При назначении гидрокарбоната натрия следует иметь в виду возможность формирования гипернатриемии, гиперосмолярности плазмы, гипокалиемии, гиперкапнии и связанную с ними опасность развития отека легких.

Кроме того, NaHCO_3 способен инактивировать antidоты из группы витаминных препаратов (пиридоксин и тиамин) и другие соединения, вводимые в составе инфузионной терапии. Необходимым компонентом ИТ и щелочного форсированного диуреза (особенно при отравлении ЭГ) является кальция хлорид, назначаемый

взрослым и подросткам в начальной дозе 200 мл 10% раствора, что составляет 18 мэкв.

Разведение 3% раствора NaHCO_3 5% раствором глюкозы позволяет снизить осмолярность инфузионного раствора.

Методами объективного контроля ИТ и форсированного диуреза являются определение почасового диуреза, ЦВД, гематокрита и КОС. Почасовой диурез при достаточном ОЦК и почечном кровотоке не должен быть меньше 1 мл/(кг·ч). Снижение диуреза говорит о нарушении функции почек или о развитии гиповолемии. Диагностическим тестом генеза анурии может служить внутривенное введение 100,0 мл 40% раствора глюкозы (струйно). ЦВД должно соответствовать уровню 12—14 мм вод. ст., низкое ЦВД является показателем для проведения инфузионной терапии, высокое (более 18 мм вод. ст.) говорит о снижении компенсаторных возможностей миокарда или о гипervолемии.

При сочетании высокого ЦВД, низкого АД и олигурии следует еще раз оценить АД и ОП и решить вопрос о проведении гемодиализа. Назначают кардиостимуляторы, среди которых предпочтение отдают допмину в дозе 5—10 мкг/(кг·мин). Увеличение гематокрита при стабильном уровне АД и ОП говорит о гемоконцентрации и требует продолжения инфузионной терапии.

Эффективность форсирования диуреза оценивают по увеличению pH крови и мочи, а также по снижению концентрации токсических спиртов в крови.

При отравлении ЭГ происходит связывание оксалатами Ca^{++} плазмы, развитие гипокальциемии с увеличением интервала Q—T, что требует назначения препаратов кальция (Burkhardt K., 1990), особенно при форсировании диуреза.

Гемодиализ позволяет существенно ускорить выведение исходных ядов и их токсических метаболитов. При гемодиализе клиренс М, формальдегида и муравьиной кислоты составляют 100—200 мл/мин, клиренс гликолевой кислоты — 105 мл/мин, в то время как перитонеальный диализ в 8 раз менее эффективен (Kopersheild J. et al., 1979; Gonda A. et al., 1978; Olson K., 1991). При отравлении ИП этот диализ рекомендуют проводить, если концентрация ИП в плазме превышает 400—500 г/л (Rosansky S., 1982). Существуют разные взгляды по поводу проведения гемодиализа при отравлении М и ЭГ.

По мнению Goldfrank L. (1994), больным, у которых определяется резистентный к лечению декомпенсированный метаболический ацидоз, явления почечной недостаточности и уровни М

и ЭГ в крови, превышающие 250 г/л, следует проводить гемодиализ в обязательном порядке.

Ellenhorn M. (1988) считает, что показаниями к раннему гемодиализу являются прогрессирующее ухудшение состояния больного, резистентный метаболический ацидоз, кристаллурия и концентрация ЭГ в плазме выше 500 г/л; процедура гемодиализа должна проводиться до уровня ЭГ в крови не более 10 г/л.

В обзоре K. Kulig (1984) приводятся аналогичные концентрации М и ЭГ (500 г/л), при которых следует начинать гемодиализ.

Е. А. Лужников (1994) рекомендует в 1—2 суток отправления М и ЭГ проводить гемодиализ, перитонеальный диализ и гемосорбцию.

В целом, токсические спирты (а также этанол) по своим кинетическим характеристикам соответствуют требованиям, предъявляемым к эффективному гемодиализу. A. Jaeger (1998) считает, что критериями для проведения гемодиализа являются:

при отравлении М (увеличение $CL_{гд}^*$ составляет от 90 до 280 мл/мин)

— наличие выраженного метаболического ацидоза (рН менее 7,25; ВВ менее 15, ВЕ = -15 мэкв/л),

— нарушение зрения («маркер» присутствия свободного формата),

— концентрация формата в плазме крови более 200 мг/л,

— концентрация метанола в плазме крови более 0,5 г/л:

при отравлении ЭГ (увеличение $CL_{гд}$ составляет 140—210 мл/мин),

— концентрация ЭГ в плазме крови более 0,5 г/л,

— выраженный метаболический ацидоз (рН менее 7,25; ВВ менее 15 мэкв/л; ВЕ = -15 мэкв/л; анионный промежуток более 25 мэкв/л),

— наличие признаков почечной недостаточности.

К числу осложнений гемодиализа относят геморрагии, тромбозы, воздушную эмболию, гипотензию, инфекционные осложнения, а также элиминацию лекарственных препаратов, назна-

чаемых при терапии отравлений, и эндогенных веществ.

В 1986 г. J. Osterloh с соавт. высказали предположение, что истинным маркером токсичности М является муравьиная кислота, накопление которой более 200 г/л вызывает расстройства функциональных систем, поэтому исходные продукты не могут служить показателем для начала диализа. Тем не менее большинство авторов придерживаются взглядов L. Goldfrank (1994). При гемодиализе $T_{0,5}$ ЭГ и М сокращается до 2,5—3,5 ч (Goldfrank L., 1994). Если уровни спиртов и их токсических метаболитов определить невозможно, то гемодиализ проводят до устранения ацидоза (Ellenhorn M., 1988).

Основной тактикой лечения острых отравлений М и ЭГ являются назначение натрия гидрокарбоната, этанолтералия и эфферентичные методы детоксикации. Сведения об эффективности гемосорбции при отравлении М и ЭГ — спорные.

По мнению L. Goldfrank (1994), малейшее подозрение на отравление алифатическими спиртами является основанием к назначению этанола.

Отсутствие лабораторных данных, подтверждающих концентрации М, ЭГ или АП, не должны являться поводом для отсрочки назначения этилового спирта, так как необратимые изменения мозга могут наступать через 12—24 ч после приема М или ЭГ (Lins R. et al., 1981).

F. Lavejoy (1982) считает, что Э следует назначать только в случае, если концентрация яда в крови превышает 2—3 мг/л, хотя указывает на малую эффективность ренального клиренса М вследствие особенностей его кинетики. Э назначают внутрь (в виде 10—40% раствора) и в вену (в виде 5% раствора).

При назначении внутрь требуется меньший объем жидкости для разведения; введение в вену считают более эффективным (Lovejoy F., 1981; Goldfrank L., 1994). Насыщающая доза составляет 0,6—0,8 г/кг массы тела, поддерживающая доза зависит от толерантности к этанолу. Алкоголики должны

Таблица 34

Дозировка этанола при отравлении взрослых этиленгликолем
(New Engl. J. Med. 1979; 301:650)

Раствор этанола	Нагрузочная доза	Доза при гемодиализе	Доза после гемодиализа
10% р-р в вену	530 мл**	150—230 мл/ч	60—140 мл/ч
43% р-р внутрь	125 мл***	35—55 мл/ч	15—35 мл/ч

* Клиренс при гемодиализе.

** 7,9 г 98% этанола на 100 мл воды.

*** 34 г 98% этанола на 100 мл воды.

получать 110—50 мг/(кг·ч), люди непьющие — 66 мг/(кг·ч).

При введении внутрь взрослым назначают 20—30% концентрацию, иногда сочетая с введением в вену 5—10% раствора Э (Peterson C., 1980). Во время диализа поддерживающую дозу увеличивают до 7,2 г/ч (250—350 мг/(кг·ч)). Подобное назначение позволяет достигать уровня Э в крови 1—2 г/л (Peterson C., 1981). Большинство авторов приходит к выводу, что уровень Э в крови должен составлять не менее 1 г/л (1—1,5 г/л). При отравлении М этанол вводят до тех пор, пока уровень М в крови будет неопределяем (Ellenhorn M., 1988; Burkhardt K., 1992; Goldfrank L., 1992). Обычно это занимает 2—5 дней.

При отравлении ЭГ этиловый спирт вводят до снижения концентрации ЭГ < 0,1 г/л. В табл. 34 приводится количество Э, которое следует вводить при отравлении ЭГ больному, вес которого составляет 70 кг.

Е. А. Лужников (1994) рекомендует взрослым назначать Э в виде 30% раствора, по 50,0 мл через каждые 3 часа, в общей дозе 400,0 мл; или внутривенно в виде 5% раствора из расчета 1—2 г чистого Э на кг массы тела/сутки.

Следует отметить, что этанолотерапия может приводить к развитию гипогликемии, особенно у детей; иногда может быть опасным и сам эффект опьянения. Все же детям около трех лет этанол вводят в дозе 0,3 г/(кг·ч) — внутривенно в течение 24 ч, с хорошим результатом (Pachl J. et al., 1981).

В качестве сопутствующего лечения назначают тиамин и пиридоксин в дозах 50 и 100 мг в сутки соответственно (они ускоряют метаболический переход глиоксиловой кислоты в глицерин и альфа-гидрокси-бета адипиновую кис-

лоту). Больным, в анамнезе которых есть сведения о длительном приеме этанола, назначают сульфат магния. Длительное потребление этанола снижает уровень Mg^{++} в плазме крови, что сопровождается риском развития аритмий и повреждением когнитивных функций мозга (Olson K., 1988). К тому же назначение петлевых диуретиков увеличивает потери магния с мочой (Leart W., 1984).

Следует отметить возможность применения кальция фолината, ускоряющего «метаболическую детоксикацию» метанола (переход в формилтетрагидрофолат) и этиленгликоля (цепь: глиоксиловая кислота — глицин — CO_2 — см. рис. 10). Препарат вводят в вену по 50 мг каждые 4 ч на протяжении нескольких дней. Наряду с этанолом конкурентным ингибитором АлкДГ является 4-метилпиразол (4-МП), который замедляет образование муравьиной и гликолевой кислот. 4-МП назначают в дозе 10—20 мг/(кг·сутки) в виде 0,5% раствора; (Jacobsen D. et al., 1988, 1990). Преимуществом 4-МП по сравнению с Э является отсутствие у него депримирующего действия.

Лечение больных с острыми отравлениями целлосольвами следует проводить аналогично лечению отравлений ЭГ, однако следует помнить, что нарушения функции почек при отравлении эфирами ЭГ могут развиваться в течение первой недели после приема яда, так как образование токсических метаболитов происходит более длительно.

Среди последствий острых отравлений спиртами описаны слепота, рабдомиолиз, пневмония, хроническая почечная недостаточность, панкреатит, дегенеративные изменения стрипаллидарной системы, инсульт, а также тестиклотоксическое действие и эмбриотоксический эффект.

2.5. Отравление тетурамом

(дисульфирам, антабус, тетурам, абстинил, алкофобин, тетраэтилдисульфид, антикол, антиэтил, эспераль)

Общие положения

Отравление детей тетурамом — довольно редкое явление, но оно все же встречается, и последствия его нередко очень тяжелые. Интоксикации им обычно встречаются в семьях, члены которых лечатся от алкоголизма. Тетурам также применяют в качестве хелатообразователя при отравлении тетракарбонилем никеля. Есть сведения, что основным метаболит тетурама — диэтилкарбамат — способен угнетать репродукцию HIV-вируса и стимулировать активность иммунной системы (Pompidou A. et al., 1985).

Тетурам блокирует альдегиддегидрогеназу, которая переводит ацетальдегид в воду и углекислоту. В результате после приема этанола на фоне тетурама происходит накопление ацетальдегида.

Физиологическая концентрация ацетальдегида нейтрализуется путем естественных метаболических реакций, так как он является метаболитом нейронов мозга. При отравлении тетурамом или совместном с ним приемом этанола образуется повышенная концентрация этого альдегида, который становится токсическим веществом, нарушающим функцию центральной и периферической нервных систем, сердечно-сосудистой системы, вызывая тяжелое состояние больного (см. стр. 69). Это используют для выработки условного рефлекса, с помощью которого и происходит отвыкание от употребления алкоголя.

Тетурам в терапевтических дозах хорошо переносится, но прием высоких доз вызывает тяжелое отравление, также связанное с накоплением эндогенного ацетальдегида.

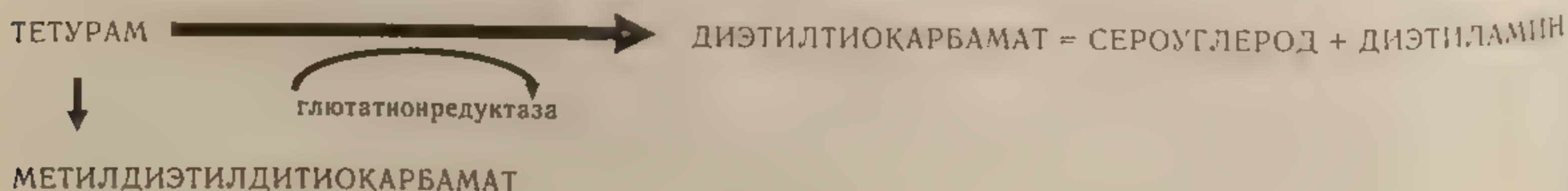
Фармакокинетика тетурама

Около 70—90% тетурама, введенного внутрь, абсорбируется в тонком кишечнике; C_{max} достигается в течение 8—10 ч после приема терапевтической дозы, последняя составляет 120—500 мг/сутки. Полный эффект развивается в течение 12 ч — этот интервал времени и является наиболее опасным в плане сочетанного приема этанола или содержащих его продуктов. Длительность действия тетурама достигает 7—14 дней после однократной суточной дозы.

Препарат связан с белками плазмы на 50%; $V_d = 5—10$ л/кг; $T_{0,5} = 7,5$ ч (исходная

молекула); $A_e 72 \approx 90\%$ (с мочой в виде метаболитов); EC_{50} составляет от 2 до 10 мкг/мл; CL_{50} от 17,4 мкг/мл (CL диэтиламина = 8 мг/л); LD_{100} тетурама колеблется в пределах от 3 до 10 г.

Тетурам окисляется в печени, продукты окисления подвергаются глюкуронидации, частично этот препарат восстанавливается в эритроцитах. При биотрансформации тетурам образует 4 основных метаболита, которые и играют роль в возникновении токсического действия:



Механизм токсического действия

Отравление вызывают токсические метаболиты тетурама, в основном сероуглерод и ди-

этилтиокарбамида, которые связывают металлы, выполняющие роль кофакторов многих фер-

ментных систем. В итоге изменяется скорость протекания ферментативных реакций. Основные изменения связаны с:

— блокадой альдегиддегидрогеназы и снижением скорости окисления ацетальдегида в уксусную кислоту (в результате необратимого связывания железа и молибдена, содержащихся в этом ферменте);

— блокадой алкогольдегидрогеназы за счет связывания содержащегося в ней цинка.

В результате этих процессов происходит «стабилизация» концентрации ацетальдегида, даже без приема этанола. Потребление незначительных количеств последнего (до 5—7 мл) сопровождается развитием «тетурам-этаноловой» реакции за счет накопления ацетальдегида.

— блокадой ключевого фермента в цепочке синтеза катехоламинов — дофамин-бета-гидроксилазы, связывая в ней медь и нарушая превращение дофамина в норадреналин.

Это действие сопровождается снижением концентрации норадреналина в тканях и нарушением многих функциональных систем, получающих адренергическую регуляцию (гемодинамики, дыхания, желудочно-кишечного тракта, ЦНС)

Кроме того, тетурам инактивирует сульфгидрильные группы серосодержащих ферментных систем (гексокиназы, каталазы, НАД, сукцинатдегидрогеназы, АТФ-азы и др.), что приводит к нарушению обменных процессов, в которых эти ферменты участвуют.

Таким образом, тетурам является полифункциональным ядом, который воздействует на многие органы и системы организма, в первую очередь поражает мозг и печень. Следует различать клинику острого и хронического отравления тетурамом, принятого в изолированном виде, и клинику тетурам-этаноловой реакции, возникающей после приема этанола на фоне тетурама (см. табл. 35)

Таблица 35

Типы отравлений тетурамом

Острые	Хронические	Алкоголь-тетурамовые реакции
Спустя 6—12 ч после приема: оглушение, атаксия, судороги, кома; тахикардия, одышка, кетоацидоз; миоз, блефароспазм; запах изо рта ацетона, чеснока, серы	В течение 6—12 месяцев употребления: головные боли, слабость, разбитость, нейропатия (моторная, зрительных нервов), дерматит, гепато-, гематотоксические явления	Через 5—10 мин после приема сиропов: покраснение кожи, головокружение, чувство дурноты, страх, тошнота, рвота, тахикардия, боли за грудиной, гипертензия, гипотензия

Клиническая картина отравления тетурамом

У детей отравления тетурамом (Benitz W., Tatro D., 1981) характеризуются возникновением головной боли, сонливости, слабости, гипотонии, рвоты, которые могут появиться спустя часов 12 после приема препарата. Затем у ребенка развивается синдром оглушения, вплоть до комы. В это время у него отмечают дегидратацию, тахикардию, учащенное дыхание, снижение мышечного тонуса, угнетение или отсутствие глубоких сухожильных рефлексов. Мышечная слабость, атаксия — следствие периферической нейропатии. Специфических витальных или неврологических симптомов отравления — нет.

Картина интоксикации тетурамом отличается от таковой у взрослых. У последних при передози-

ровке тетурама отмечают депрессию, ажитацию, расстройства зрения, парестезии, галлюцинации (Holson J., Langston J., 1976). Для детей, напротив, типичны нарастающие слабость, сопор-кома. Только у старших детей отмечают картину интоксикации, похожую на таковую у взрослых.

При хроническом отравлении тетурамом (у взрослых) отмечают: атаксию, слабость, неврит зрительного нерва, периферическую нейропатию, периодически возникающий птоз, анисокорию, положительный рефлекс Бабинского, гиперрефлексию и изменения поведения, напоминающие нарушения, возникающие при остром отравлении (Rainey J., 1977), а также дерматит и экстрапирамидные расстройства.

Клиническая картина «тетурам-этаноловой» реакции

Она зависит не от количества принятого этанола, а от дозы принимаемого тетурама, спровоцировать ее развитие могут не только алкогольные напитки, но и винный уксус, спирт-содержащие препараты (нитроглицерин, валокордин, бронхолитики, эликсиры от кашля и др.). Принято считать, что угрожающее жизни и здоровью состояние

возникает при уровне этанола в крови не менее чем 50 мг% (0,05 ‰ или 0,3—0,6 г/кг массы тела).

«Реакция» развивается очень быстро — через 5—10 мин после приема этанола, ее длительность составляет в среднем 2—3 ч, при благоприятном исходе полное самостоятельное разрешение происходит в течение 2—4 ч.

Клиническая картина проявляется интенсивной головной болью, головокружением (сразу после выпитого алкоголя), двоением в глазах, общей слабостью, покраснением кожных покровов («пылающая кожа»), инъекцией склер, возбуждением, одышкой, тошнотой, многократной рвотой, болями за грудиной, тахикардией, увеличением температуры тела. Часто развивается миоз, иногда — блефароспазм. Первоначально

АД кратковременно повышается, на высоте «реакции» начинает снижаться параллельно угнетению сознания. Считают, что большой прием этанола вызывает гипотензию с самого начала развития алкоголь-тетурамовой реакции. При гипертоксической реакции возникает судорожный синдром, нарушение ритма сердца, кома, глубокая гипотензия, остановка дыхания.

Дифференциальная диагностика

Обычно больные сами говорят, что проходят курс лечения тетурамом, однако бывают ситуации, когда родственники тайком от пациента подсыпают ему тетурам в пищу (цвета, запаха порошок не имеет, вкус нейтрализуется пищей). Подобные случаи представляют трудности для диагностики, поскольку специфических и особенно патогномоничных симптомов в развитии «реакции» нет. Необходимо исключить отравление ам-

фетаминами и кокаином, борной кислотой, трихлорэтиленом, инфекционные заболевания, аллергические реакции. Важным подтверждением является исследование крови на этанол.

К сожалению, в нашей стране не принято «маркировать» лиц, получающих тетурам-терапию. В странах Западной Европы и Америки подобные больные носят на руке специальные браслеты «Antabuse-alert».

Лабораторная, функциональная и химико-токсическая диагностика

В сыворотке тетурам трудно обнаружить, так как он быстро уходит из крови и накапливается в жировой ткани, и тяжесть интоксикации не коррелирует с его уровнем в плазме крови.

Проводят рутинные клинико-биохимические исследования, ЭКГ-контроль, при котором об-

наруживают увеличение сегмента S-T в грудных отведениях. Химико-токсикологическое исследование должно включать определение ядов, сходных по клинической картине с этанол-тетурамовой реакцией (борная кислота, амфетамины, кокаин). Определение этанола обязательно!

Лечение

Больных в коме интубируют, при гипотензии назначают инфузионную терапию. Из вазопрессоров применяют норадреналин. *Препаратом выбора при отравлении тетурамом и этанол-тетурамовой реакции является норадреналин, а не допмин, так как концентрация последнего не изменена (и даже увеличена), и применение «экзогенного» допмина может сопровождаться развитием жизнеопасных аритмий на фоне тетурама, и особенно тетурама и этанола.* Уровень адреналина — напротив — снижен, поэтому его применение безопасно и полезно. Первоначальная доза составляет от 2 до 8 мкг/мин (детям 0,1—0,2 мкг/(кг·мин), поддерживающая доза от 2 до 4 мкг/(кг·мин) (4 мл 0,1% раствора норадреналина разводят в 1000,0 мл 5% раствора глюкозы, что составляет 4 мкг/мл).

Второй линией терапии является назначение пиридоксина — кофермента дофамин-бета-гидроксилазы, в дозе до 1 г (взрослым).

Рвоту устраняют назначением реглана (или ондансетрона), гистаминоподобные реакции — блокаторами H₁ (димедрол, дипразин 0,5—10 мг/кг — взрослым) и H₂ (ранитидин 50 мг

внутривенно, циметидин 200 мг внутривенно) рецепторов.

Гипертермию устраняют назначением НПВС. Третья линия терапии — применение высоких доз аскорбиновой кислоты, до 1 г в качестве антиоксиданта, и унитиола — донатора сульфгидрильных групп, по 0,3 мл на кг массы тела. Необходимо назначить активированный уголь, солевое слабительное. Активированный уголь или другой адсорбент назначают повторно, так как тетурам участвует в энтерогепатической циркуляции, выделяясь в кишечник и снова всасываясь из него.

Крайне редко проводят заменное переливание крови, гемодиализ или гемоперфузию через активированный уголь, эффективность этих мероприятий невелика, так как тетурам быстро уходит из крови в жировую ткань.

W. Benitz, D. Tatro (1981) обращают внимание на плохой прогноз при отравлении детей тетурамом. Так, из 7 детей, случайно отравившихся этим препаратом, только у трех отмечено полное восстановление всех функций. Один ребенок умер, у трех остались умеренные или тяжелые повреждения мозга, проявившиеся в задержке умственного

развития или от взрослых.
м отмечая
Перечень
тетурам-подо
цефалоспори

Препарат
Бензодиазепин
Непрямые ант
Барбитураты
Изониазид
Наркотически
Производные
Пропанол, ор
Фенотиазины
Альфа-адрен
Бета-адрен
Аминостигми
Атропин
Металлы (рт

Пример
Шестил
становилс
появления
зилита б
щий же д
парата у
локонтакт
больницу
За день д
ние, он ст
Оказалос
лина пол
нок прин
При
краснени
лечных
ричное г
тальные
лишь не
возникно
болевое
затем о
таргии.
простра

развития или прибавки веса. Это — тоже отличие от взрослых, у которых после отравления тетурамом отмечают обычно полное выздоровление.

Перечень веществ, вызывающих развитие тетурам-подобной реакции при приеме этанола: цефалоспорины, метронидазол, нитрофураны,

фентоламин, производные сульфанилмочевины (противодиабетические), гризеофульвин, левомицетин, трихлорэтилен, тетрахлорэтилен, тетраэтилсвинец, сероуглерод, сероводород. В табл. 36 приведены результаты взаимодействия тетурама с препаратами других групп

Таблица 36

Взаимодействие тетурама с препаратами других групп

Препарат	Тип взаимодействия
Бензодиазепины	Накопление бензодиазепинов за счет снижения их клиренса
Непрямые антикоагулянты	Увеличение протромбинового времени за счет снижения биотрансформации антикоагулянтов
Барбитураты	Увеличение гипотензивного действия тиопентала
Изониазид	Увеличение нейротоксического действия
Наркотические анальгетики	Усиление центрального депримирующего действия наркотических анальгетиков
Производные сульфанилмочевины (противодиабетические)	Усиление гипогликемизирующего действия
Пропанол, органические растворители, высшие спирты	Выраженное гипотензивное действие при развитии этанол-тетурамовой реакции
Фенотиазины	Глубокая гипотензия, аритмия
Альфа-адреноблокаторы	Гипотензия
Бета-адреноблокаторы	Коллапс
Аминостигмин	Брадикардия, аритмия, гипотензия, судороги
Атропин	Делирий
Металлы (ртуть, никель)	Вытеснение металлов из их связей с тканями

Пример

Шестилетний мальчик в течение трех дней становился все более сонливым. За 4 дня до появления этих симптомов ему по поводу тонзиллита был прописан ампициллин. На следующий же день после начала приема этого препарата у него возникло угнетение, он стал малоcontactным. За два дня до поступления в больницу у него возникла рвота несколько раз. За день до поступления у него нарушилось зрение, он стал сонливым, с трудом передвигался. Оказалось, что мать в баночку из-под ампициллина положила таблетки антабуса. Всего ребенок принял 13 таблеток (3250 мг) антабуса.

При поступлении у ребенка отмечено покраснение лица, головная боль, учащение сердечных сокращений, галлюцинации, эксцентричное поведение, затуманенное сознание. Витальные функции у него нормальны; выявлены лишь неврологические отклонения: сонливость, возникновение резкого возбуждения в ответ на болевое раздражение или на громкий звук, но затем он немедленно впадал в состояние летаргии. При пробуждении он ориентировался в пространстве, но не называл свое имя и был

возбужден. Функция краниальных нервов и состояние глазного дна — нормальны. Мышечный тонус немного снижен, снижены и глубокие сухожильные рефлексы (симметрично). Состав форменных элементов крови, уровень электролитов, глюкозы, азота мочевины и креатинина — нормальны. В моче удельный вес 1,034, кетонурия, pH = 6,0. В крови и моче немного ацетона (20 мг/дл).

В больнице мальчику проводили инфузионную терапию, вливая растворы глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида и пр. На следующий день у мальчика появились спонтанные движения, он активно отвечал на вопросы, полностью ориентировался, мышечный тонус и глубокие сухожильные рефлексы вернулись к норме. На второй день он правильно отвечал на команды, спонтанно говорил, но оставался летаргичным, раздраженным, иногда с затуманиванием сознания. На третий день мальчик стал активным, ориентированным, неврологические показатели — нормальные, сохранилась только небольшая слабость, нарушения походки (Benitz W., Tatfo D., 1981).

Список основной литературы к главе 2

- Анохина И. П., Когин Б. М., Маньковская И. В. Общность патогенетических механизмов алкоголизма и наркоманий и пути поиска средств для лечения этих заболеваний // Эксперим. и клин. фармакол. 1990; 53: 4—9.
- Бонитенко Ю. Ю. Автореф. дисс. докт., ВМедА, СПб., 1989.
- Лужников Е. А. Клиническая токсикология. М: Медицина, 1994, 254 с.
- Марусанов В. Г., Афанасьев В. В. Неотложные состояния при абстинентных синдромах. Изд-во СПб МАПО, 1997, 23 с.
- Островский Ю. М., Немеря Н. С. Проблемы микробного синтеза витаминов и их производных // Всес. конф. (тезисы): Ташкент, 1990, с. 28—29.
- Стрельчук И. В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. 2 изд. М.: Медицина, 1973, 384 с.
- Abbot L., Nadler J., Rude R. K.: Magnesium deficiency in Alcoholism: possible contribution to osteoporosis and cardiovascular disease in alcoholics // Alcoholism: Clin. Exper. Res., 1994; 18 (5): 1076—1082.
- Adams R. D., Victor M., Mancall E. L. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease in alcoholic and malnourished patients // Arch. Neurol Psychiatry. 1959; 81: 154—172.
- Adelson L. Fatal intoxication with isopropyl alcohol (ribbon alcohol) // Am J Clin Pathol, 1962; 38: 144.
- Afanasiev V. V., Green G. B., Ajonin N. V. The prospective clinical study of picamilon in the treatment of ethanol withdrawal // Clin. Toxicol, 1995, 23: 121—122.
- Afanasiev V. V., Pripulina L. P., Velicova V. D. Controlled Trial of Combination of Picamilon and Pyruvic Dehydrogenase enzyme Complex for In-Patient Treatment of Ethanol Withdrawal // Abstr. International Conf. «Neurochemistry and pharmacology of Drug Addiction and Alcoholism». SPB., 1996., p. 58.
- Ahmed M. Ocular effects of antifreeze // Dr J Ophthalmic; 1971; 55: 854—856.
- Alkoholvergiftungen bei Kindern // Med. Klin. — 1981. — B 76. — H. 3. — S. 21/65 — 21/67.
- Allan A. M., Burnett D., Harris R. A. Ethanol — induced changes in chloride flux are mediated by both GABA-a and GABA-b receptors // Alcoholism: Clin. Exper. Res., 1991; 15: 233—237.
- Andersen T. J., Shanaiba A., Becker W. J. Neurologic sequelae of methanol poisoning // Can. Med. Assoc J., 1987, 136: 1177—1179.
- Anokhina I. P. The role of the catecholamine in the mechanisms of psychoactive drug dependence // International Conf., «Neurochemistry and pharmacology of drug addiction and alcoholism», Proceedings. St. Petersburg, 1996, p. 10—11.
- Aquilonius S., Bergstrom K., Enoksson. Cerebral computerized tomography in methanol intoxication // J Comput Assist Tomogr; 1980; 4: 425.
- Arendt T., Bigl V., Arendt A. Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease // Acta Neuropathol. (Berl.) 1983; 61: 101—108.
- Arendt T., Henning D., Gray J. Loss of neurons in the rat basal forebrain cholinergic projection system after prolonged intake of ethanol // Brain Res. Bull 1988; 21: 563—569.
- Autret E., Sanyas P., Chantepic A., Gold F., Langier J. Intoxication par l'éthanol administré par voie externe chez le nourrisson // Arch. franc. Pédiatr. 1982. — V. 39. — № 10. — P. 823—824.
- Ayus J. C., Krothpully R. K., Arief A. L.: Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: a prospective study // N. Engl. J. Med. 1987; 314: 1535—1542.
- Bagrov Y., Bagrov A., Dmitrieva N. Involvement of endogenous digitalis-like factor in alcohol addiction // International Conf.: «Neurochemistry and pharmacology of drug addiction and alcoholism», Proceedings. St. Petersburg, 1996, p. 56.
- Bailey D. Detection of isopropanol in acetonemic patients // Clin Tox., 1990; 24; 4: 459—466.
- Basell R. (Edit.) Disposition of toxic drugs and chemicals in man, Copyright © by Biomedical Publications, 1982, p. 9—11.
- Baumbach G., Cancilla P., Martin A. G. Methyl alcohol poisoning: IV. Alterations of the morphological findings of the retina and the optic nerve // Arch Ophthalmol, 1977; 95: 1859.
- Becker C. Acute methanol poisoning — the blind drunk // West J Med, 1981; 135: 122—125.
- Benitz W., Tulro D. Disulfiram intoxication in a child // J. Pediatr. 1981. — V. 105. — № 3. — P. 487—488.
- Berild D., Hasselbalch H. Survival after a blood ethanol of 1127 mg/dL // The Lancet, 1981; 15: 363.
- Blum K., Noble E. P., Sheridan P. J. Allelic association of human dopamine D-2 receptor gene in alcoholism // JAMA 1990; 263: 2055—2059.

- Boh A. Alkoholna hypoglikemija v otrovsi dobi // *Zdravstveno Vestnik* 1973; V. 72 — P. 354—357.
- Brody T. Alcohol. Ch. 31, Human pharmacology: molecular to clinical / Lennell E. Wingard et al. Copyright © 1991 by Mosby-Year Book, Inc. 434—461.
- Burkhardt K.K., Martinez M.A. The absorption of isopropanol and acetone by activated charcoal // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1992; 30: 371—375.
- Burkhardt K., Kulig K. The other alcohol's. Methanol, ethylene glycol, isopropanol // *Emerg. Med. Clin. of North America*. 1990. — V. 8. — № 4. — P. 913—926.
- Busch H., Frings A. Pharmacotherapy of alcohol withdrawal syndrome in hospitalised patients — clinical and metabolic aspects // *Pharmacopsychiatry*, 1988; 21: 232—237.
- Carlen P.L., Wilkinson D.A., Worsman G. Partially reversible cerebral atrophy and functional improvement in recently abstinent alcoholics // *Can. J. Neurol. Sci.* 1984; 11: 141—146.
- Centerwell B.S., Criqui M.H. Prevention of the Wernike-Korsakoff syndrome: a cost-benefit analysis // *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 285—289.
- Charness M.E., Simon R.P., Greenberg D.A. Ethanol and the nervous system // *New Engl. J. Med.* 1989; 321, 7: 443—453.
- Chiganova T.A., Afanasiev V.V., Vishnevetskaya T.P. A comparative study of nifedipine and calcium channel blockers in acute alcohol intoxication // *Clin. Toxicol.* 23: 136, 1995.
- Cooper J., Kini M. The biochemistry of methanol poisoning // *Proc. Internat. Pharmacol. Meet.* / V. 5. Oxford—London—New York—Paris. Pergamon Press. 1963. P. 145—148.
- Daftyan D.G., Vinters H.V. Wernike's encephalopathy in AIDS patients treated with zidovudine // *Lancet* 1987; 1: 919—920.
- Dambinova S.A., Illuchina V.A., Nikitina L.I. The reduction of dependent by improvement of hypoergosis and increase of organism stress tolerance in patients with alcoholism // *International Conf.: «Neurochemistry and pharmacology of drug addiction and alcoholism»*, Proceedings. St. Petersburg, 1996, p. 59.
- Davis P., Del Cortivo L., Maturo J. Endogenous isopropanol, forensic and biochemical implications // *J. Anal. Toxicol.* — 1984. — V. 8. — P. 209—212.
- Du Chesne A., Weigel B., Schröpfer D., Wehran H. Alkoholbedingter Leberschaden bei einem 3 jährigen Kind // *Pädiatr. Grenzgeb.* — 1984. — B. 23. — H. 4. — S. 185—188.
- Factor S., Lava N. Ethylene glycol intoxication: a new staging the clinical syndrome // *NY State J. Med.* 1987; 87: 179—183.
- Frederick E., Rabkin M., Richie R. Studies of primary hyperoxaluria // *N. Engl. J. Med.* 1967; 269: 821—823.
- Friedman I., Kraemer H., Mendoza E., Hammer L. Elevated serum iron concentration in adolescent alcohol users // *Amer. J. Dis. Childh.* — 1988. — V. 142. — № 2. — P. 156—159.
- Fuller H., Hunter O. Isopropyl alcohol — an investigation of its physiologic properties // *J. Lab. Clin. Med.* 1927; 12: 236—239.
- Galletti A., De Santis L., Turatella A., Reboa E., Lattiere M. et al. L'intossicazione alcolica in una casistica pediatrica // *Minerva Pediatr.* 1987. — V. 39. — № 20. — P. 853—856.
- Gershman H., Sleeper J. Rate of clearance of ethanol from the blood of intoxicated patients in emergency department // *J. Emerg. Medicine* 1991; 9: 307—311.
- Gibbs D., Watts R. The action of pyridoxine on primary hyperoxaluria // *Clin. Sci.* 1970; 38: 277—279.
- Giganova T.A., Diachuk G.I., Afanasiev V.V. A Comparative Study of Calcium Channel Blockers, Unithiol, Sodium Thiosulphate, Lipoic Acid and Thiamine Hydrochloride Treatment for Acute Alcohol Intoxication in High Tolerated and Low Tolerated Rodents // *Abstr. International Conf. «Neurochemistry and Pharmacology of Drug Addiction and Alcoholism»*, SPB, 1996; p. 79—80.
- Goldfrank L. (edit) Goldfrank's toxicological emergencies 5-th edition; Appleton & Lange, 1994, p. 827—843.
- Gonda A., Gault H. Churchill Hemodialysis for methanol intoxication // *Am J Med.* 1978; 64: 749—753.
- Goodman, A. Gilman. The Pharmacological basis of Therapeutics 7th edition, copyright © 1985, Macmillan Publ. Comp., p. 372—387.
- Guggenheim M., Couch J., Weinberg W. Motor dysfunction as a permanent complication of methanol ingestion // *Arch. Neurol.* 1971; 24: 550—554.
- Hagstam K., Ingvar D., Paatela M., Tallquist H. Ethylenglycol poisoning treated by hemodialysis // *Acta med. Scand.* 1965. — V. 178. — № 5. — P. 599—606.
- Harper C. The incidence of Wernike's encephalopathy in Australia — a neuropathological study of 131 cases // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1983; 46: 593—598.
- Hayreh M., Hayeh S., Baumbach G. Methyl alcohol poisoning: Ocular toxicity // *Arch. Ophthalmol.* 1977; 95: 1851—1854.
- Hotson J., Langstron J. Disulfiram-induced encephalopathy // *Arch. Neurol.* 1976. — V. 33. — P. 141.
- Illowsky B.P., Laureno R. Encephalopathy and myelinolysis after rapid correction of hyponatremia // *Brain* 1987; 110: 855—867.
- Jacobsen D., Bredesen J.E., Eide I. Anion and osmolar gaps in the diagnosis of methanol and ethylenglycol poisoning // *Acta. Med. Scand.* 1982, 212: 17—20.

- Jacobsen D., Hewlett T., Webb R. Ethylene glycol intoxication: evaluation of kinetics and crystalluria // *Amer J. Med.*, 1988; 84: 145—152.
- Jacobsen D., Sebastian C.S., Barron S. Effects of 4 methylpyrasol, methanol ethylene glycol antidote in healthy humans // *J Emerg Med*, 1990; 8: 455—461.
- Jacobsen D., Sebastian C.S., Dlomstrand R. 4 Methylpyrasol, a controlled study of safety in healthy human subjects after single, ascending doses // *Alcoholism: Clin Exp Res.*, 1988; 12: 516—522.
- Jerrard D., Verdile V., Yealy D. et al. Serum determination in toxic isopropil ingestion // *Am. J. Emerg. Med.*, 1992, 10: 200—202.
- Kahn A., Blum D. Methyl alcohol poisoning in an 8 month-old boy: An unusual route of intoxication // *J. Pediatr.*, 1979, 94: 841.
- Katona B. G., Siegel E. C., Roberts J. R. The effect of superactive charcoal and magnesium citrate solution on blood ethanol concentration and area under the curve in humans // *Clin Toxicol*, 1989, 27: 129—132.
- Kawamura M., Shiota J., Yagishita T. Marchiafava-Bignami disease: computed tomographic scan and magnetic resonance imaging // *Ann. Neurol.* 1985; 18: 103—104.
- Kleinschmidt-DeMasters B. K., Norenberg M. D. Cerebella degeneration in the rat following rapid correction of hyponatremia // *Ann. Neurol.* 1981; 10: 561—565.
- Langlais P. J., Mair R. G., McEntee W. J. Acute thiamine deficiency in rat: brain lesions amino acids changes, and MK-801 pretreatment // *Soc. Neuro-sci* 1988; 14: 774 — (abstract).
- Lee K., Moller L., Hardt F. Alcohol — induced brain damage and liver damage in young males // *Lancet* 1979; 2: 759—761.
- Leiber C. S. Hepatic and metabolic effects of alcohol (1966—1973). *Gastroenterology*; 1973; 65: 821—846.
- Leiber C. S. Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues // *N. Engl. J. Med.*, 1988; 319: 1639—1650.
- Lieber C. S., DeCarli L. M. Hepatotoxicity of ethanol // *J. Hepatol* 1991; 12: 394—401.
- Lieber C. S. Hepatic, metabolic and toxic effects of ethanol: 1991 update // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1991; 15: 573—592.
- Litowitz T., Matyas N. 1992 Annual report of the American association of poison control centers. National data collection System // *Am. J. Emerg. Med.* 1993. — V. 6. — P. 479—515.
- Lopez R., Couselo Sauchez, Fernandes Lorenzo J., Carballeira Roca C. Habitos de consumo del alcohol enter la poblacion infantil gallega // *An. esp. Pediatr.* 1985. — V. 23. — № 8. — P. 573—578.
- Lovejoy F. Ethanol intoxication // *Clin. Toxicol Rev.* 1981. — V. 4. — P. 1—2.
- Lovejoy F. H. Fatal benzyl alcohol poisoning in neonatal intensive care units // *Am J Dis Child*, 1982; 136: 974—975.
- Mahieu P., Lauwerys R., Hassoun A. Acute intoxication with methanol: about the determination and the follow up of formate in blood // *Vet Hum Toxicol*, 1987; 29 (suppl 2): 36—39.
- Martin-Amat G., McMartin K. E., Heyrek S. S. Methanol poisoning: Ocular toxicity produced by format // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1978, 45: 201—208.
- Martin F., Ward K., Slavin G., Levi J. Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study // *Q J Med.* 1985; 55: 233—251.
- Martin P. R., Adinoff B., Eckhart M. J. Effective pharmacotherapy of alcoholic amnestic disorder with fluvoxamine: preliminary findings // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1989; 12: 218—221.
- Martin P. R., Weingartner H., Gordon E. K. Central nervous system catecholamine metabolism in Korsakoff's psychosis // *Ann. Neurol.* 1984; 15: 184—187.
- McChesney E., Goldberg L. Harris Reappraisal of the toxicology of ethylene glycol: 11. Metabolism studies in laboratory animals // *Food and Cosmetic Toxicol*, 1971; 9: 21—25.
- McCoy H. G., Cillope R. J., Ehlers S. M. Severe methanol poisoning: Application of a pharmacokinetic model for ethanol therapy and hemodialysis // *Am. Med.*, 1979, 67: 804.
- McLean D., Jacobs H., Mielke B. Methanol poisoning: a clinical and pathological study // *Ann. Neurol.* 1980, 43: 622—626.
- McMartin K. E., Martin-Amat C., Makar A. B. Methanol poisoning: Role of format metabolism in the monkey // *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1977, 201: 564—578.
- Mc Mullen P. A., Saint-Cyr J. A., Carlen P. L. Morphological alterations in rat CA I hippocampal pyramidal cell dendrites resulting from chronic ethanol consumption and withdrawal // *J. Comp. Neurol.* 1984; 225: 111—118.
- Mendelson J., Wexler D., Leiderman P. A study of addiction to nonethyl alcohols and other poisonous compounds // *Q J Stud. Alcohol*, 1957; 18, 561—566.
- Messing R. O., Carpenter C. L., Greenberg D. A. Ethanol regulates calcium channel in clonal neural cells // *Proc Natl Acad. Sci.*, 1986; 83: 6213—6215.
- Mueller G. C., Fleming M. F., LeMahieu M. A. Synthesis of phosphatidylethanol — a potential marker for adults males at risk for alcoholism, // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988; 85: 9778—9782.
- Mukhererije A. B., Svoronus S., Chazanafari A. Transketolase abnormalities in cultured fibroblasts from familial chronic alcoholic men and their male offspring // *J. Clin. Invest.* 1987; 79: 1039—1043.
- Nagy L. E., Wrubel B., Estrin W. Cultured lymphocytes from alcoholic subjects have altered cAMP signal transduction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988; 85: 6973—6976.

- Nanji S. Absence of symptoms and acidosis in potentially lethal methanol poisonings // *Ann Emerg. Med.* 1984; 13: 489—451.
- Naraqi S., Delhiefs R. F., Slobodnuk R. A. An outbreak of acute methanol poisoning // *Ann. Emerg. Med.*, 1984 13: 487—489.
- Natowicz M., Donahue J., Gorman L. Pharmacokinetic analysis of a case of isopropanol intoxication // *Clin Chem*, 1985; 31: 326—330.
- Noker P., Eells J., Tephy T. Methanol toxicity: treatment with folic acid and 5 formyl tetrahydrofolic acid // *Alcoholism*, 1980; 38: 378—383.
- Norenberg M. D., Leslie K. O., Robertson P. R. Association between rise sodium in serum and central pontine myelinolysis // *Ann. Neurology* 1982; 11: 128—135.
- Olsen R. W., Tobin A. J. Molecular biology of GABA-a receptors // *FASEB J.* 1990; 4: 1469—1480.
- Olson K. R. (edit). Poisonings and overdose (clinical management) 2nd edition, 1989, 325 p.
- Olson K. R., Pentel P. R., Kelley Y. Physical assessment and differential diagnosis of the poisoned patient // *Med. Toxicol*, 1991, 2: 52—57.
- Osborn H. Ethanol. In Goldfrank's Toxicological Emergencies; Goldfrank et al. (ed) Appleton@Lange, 1994, p. 813—838.
- Osterloh J., Pond S., Grady S., Beker C. Serum formate concentration in methanol intoxication as criterion for hemodialysis // *Ann Intern Med*, 1986, 104, 200—203.
- Pachl J., Zubrodsky V., Kyncl V., Pokorny J., Nevoral J., Zitkova M., Zeman V. Tezka intoxikace ethylenglykolem u trileteho ditete // *Cs. Pediatr.* 1981. — V. 36. — № 12. — P. 707—710.
- Parry M., Wallach R. Ethylene glycol poisoning // *Am J Med*, 1974; 104: 200—203.
- Peng T., Cooper C., Munson P. The hypocalcemic effect of aethyl alcohol in rats and dogs // *Endocrinology* 1972. — V. 91 — P. 586—593.
- Peterson C. Oral ethanol dosis in patients with methanol poisonings // *Amer. J Hosp Pharm.*, 1981; 38, p. 1024—1027.
- Pons C., Custer R. Acute ethylene glycole poisoning: a clinico-pathologic report of 18 fatal cases // *Am J Med Sci*, 1946; 211; 544—549.
- Polls A., Praglin J., Farkas I. Studies on the visual toxicity of methanol: VIII. Additional observations on methanol poisonings in the primate test object // *Am J Ophthalmol*, 1955; 40; 76—84.
- Rainey J. Disulfiram toxicity and carbon disulfide poisoning // *J. Psychiatry* 1977. V. 134. P. 371.
- Rungno R. E., Kreeft J. H., Sitar D. S. Ethanol dose dependent elimination: Michaelis-Menten a classic kinetic analysis // *Br. J Clin. Pharmacol* 1981; 12: 667—673.
- Rogers P., Harris J., Jarmuskewicz J. Alcohol and adolescence // *Ped. Clin. N. Amer.* 1987. — V. 34. — № 2. — P. 289—304.
- Rosansky S. Isopropil alcohol poisoning treated with hemodialysis: kinetics of isopropil alcohol and acetone removal // *J Toxicol Clin Toxicol*; 1982; 19: 265—271.
- Scherger D., Wruk K., Kulig K., Rumack B. Ethyl alcohol (ethanol) — containing cologne, perfum and after-shave ingestion in Children // *Amer. J. Dis. Child* — 1988 — V 142 — № 6 — P 631—632.
- Scrimgeour E., Delhiefs R., H. Kevau I. Delayed recovery of vision after blindness caused by methanol poisoning // *Med J Aust*, 1982; 2: 481—484.
- Seff L., Hendler E., Hosten A. Ethylene glycol poisonings: survival after ingestion of 400 ml with 42 days of oliguria and 17 days of coma // *Med Annals of the District of Columbia*, 1970, 39, 31—37.
- Sellers E. Alcohol dependence: risk, treatment and outcomes // *NACCT*, Rochester, NY, 1995.
- Sellers E., Kalant H. Drug Therapy: Alcohol intoxication and withdrawal // *N. Engl. J. Med.* 1976 294 757.
- Sharpe J., Hostovsky M., Bilbao J. Methanol optic neuropathy: a histological study // *Neurology*, 1982, 32, 1093—1096.
- Sheldon J., Anderson J., Silbert C. Alcohol hypoglycemia 1. Carbohydrate metabolism of patients with clinical alcohol hypoglycemia and experimental reproduction of the syndrome with pure ethanol // *J. Clin. Invest* 1963. — V. 42. — № 7. — P. 1112—1133.
- Smith E. M., Lewis C. E., Kecher C. Predictors of mortality in alcoholic women. A 20 year follow-up study // *Alcoholism: Clin. exper. Res.*, 1994; 18(5): 1177—1186.
- Smith S., Smith S. J., Buckley B. Combined formate and lactat acidosis in methanol poisonings // *Lancet*, 1981; 2: 1295—1298.
- Tabakoff B. The role of ligand-gated ion as mediators of the effects of ethanol // *International Conf., «Neurochemistry and pharmacology of drug addiction and alcoholism»* Proceedings. St. Petersburg, 1996, p. 22—23.
- Tabakoff B., Hoffman P. L. Alcohol: Neurobiology // In *Substance Abuse. A comprehensive Textbook* J. H. Loewinson, P. Ruiz, and R. B. Millam. eds., 1992: Williams and Wilkins, Baltimore, p. 152—185.
- Tabakoff B., Hoffman P. L., Moses F. Neurochemical correlates of ethanol withdrawal: alteration in serotonin function // *J. Pharm., Pharmacol.*, 1977; 29: 471—476.
- Tabakoff B., Hoffman P. L., Lee J. M. Differences in platelet enzyme activity between alcoholics and non alcoholics // *N. Engl. J. Med.*, 1988; 318: 134—139.

- Tabakoff B., Hoffman P. L. Effect of alcohol on neurotransmitters and their receptors and enzymes // Department of pharmacology University of Colorado School of Medicine, 1994, 1—187.
- Tomlinson B. E., Pieides Am, Bradley W. G. Central pontine myelinolysis: two cases with associated electrolyte disturbance // QJ Med. 1976; 45: 373—386.
- Tompson A. D., Ryle P. R., Shaw G. K. Ethanol, thiamine, and brain damage // Alcohol, 1983; 18: 27—43
- Torvik A., Lindbor C. F., Rogde Brain lesions in alcoholics: a neuropathological study with clinical correlations // J. Neurol. Sci. 1982; 56: 233—248.
- Victor M., Adams R. D., Collins G. H. The Wernice-Korsakoff syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition. // Contemporary neurology series, vol. 3. Philadelphia: F. A. Davis, 1989
- Vogel C., Caraccio T., Mofenson H. Alcohol intoxication in young children // J Toxicol. Clin. Toxicol 1995; 33: 25—35.
- Wadstein J., Skude G. Does hypokalemia precede delirium tremens? // Lancet, 1978; 2: 549 (abstract)
- Weingarthner H., Buchsbaum M. S., Linnolia M. Zimeldine effects on memory impairments produce by ethanol // Life Sci. 1983; 33: 2159—2163
- Wetterling T. Hyponatriamie — eine unterschätzte Komplikation bei psychiatrischen Patienten // Nervenarzt, 1987; 58: 625—631.
- Wetterling T., Kanitz R. D., Velrup C. Clinical predictors of alcohol delirium // Alcoholism: Clin. Exper. Res., 1994; 18 (5): 1100—1102.
- Williams H., Smith L. Disorders of oxalate metabolism // Am J Med, 1968; 45: 715—720
- Wright D. G., Laureno R., Victor M. Pontine and extrapontine myelinolysis // Brain 1979; 102: 361—385.
- Wu P. H., Liu J. F., Lanca A. J. Selective involvement of central 5HT-3 receptors in the maintenance of tolerance to ethanol by arginine-vasopressin // J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994; 270: 802—808
- Zuker D. K., Austin F. M., Branchey L. Variables associated with alcoholic blackouts in men // Am. J Drug Alcohol Abuse 1985; 11: 295—302.

Отрав.
смысл ра
ваниями
отдельно
органичес
поскольку
шими сое
резорбти
осложнен
тологию.

лот и осн
выделени
звать тер

Кисл
дородных
некроз с
жат гидр
квационн
печных
ка сохра

Остр
у детей
обычно с
хранени
вых про
паратам
дят кисл

Напо
отравлен
сенцией.
трудно,
от цело
желудка
ступлен
ти орган
медицин
нии кисл
ших их
от 20 д
меньше
тем, что
из-за си
глотить
(1989) о
едкими

3. ОТРАВЛЕНИЯ ЯДАМИ ПРИЖИГАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

3.1. Отравления кислотами

Азотная, серная, соляная, уксусная, щавелевая кислоты и др

Общие положения

Отравления коррозивными ядами имеет смысл разделить на отравления кислотами, основаниями и окислителями, причем целесообразно отдельно рассматривать случаи интоксикации органическими и неорганическими кислотами, поскольку последние являются сильнодействующими соединениями, практически не обладают резорбтивным действием и по сути представляют осложненную действием яда хирургическую патологию. Диссоциация в растворе сильных кислот и оснований приводит к развитию реакции с выделением тепла и дополнительно может вызывать термические ожоги.

Кислоты диссоциируют с образованием водородных ионов, вызывают коагуляционный некроз с формированием рубцов, щелочи содержат гидроксильную группу, формируют колликвационный некроз с вовлечением гладкомышечных волокон, эта реакция персистирует, пока сохраняется яд.

Острые отравления кислотами встречаются у детей довольно часто. Итоксикации ими — обычно случайные, возникают из-за небрежного хранения, например в бутылках из под пищевых продуктов. Могут быть и отравления препаратами бытовой химии, в состав которых входят кислоты.

Наиболее часто у детей встречаются острые отравления уксусной кислотой или уксусной эссенцией. Токсическую дозу кислоты определить трудно, поскольку тяжесть отравления зависит от целого ряда факторов: степени наполнения желудка в момент принятия яда, скорости наступления рвотного рефлекса, общей реактивности организма, а также от сроков оказания первой медицинской помощи. Летальность при отравлении кислотами среди взрослых (часто принимающих их с целью самоубийства) очень высокая — от 20 до 50%; среди детей летальность гораздо меньше — около 2%. Возможно, это связано с тем, что, случайно взяв кислоту в рот, ребенок из-за сильных болевых ощущений не может проглотить и выплевывает. Так, А. Dabadie с соавт. (1989) отметили, что на 100 детей, отравившихся едкими веществами (в том числе кислотами),

только 5 нуждались в длительном лечении и госпитале (75 дней), остальные либо сразу (после оказания первой помощи) были отправлены домой, либо оставлены в больнице всего на 24 ч

Местные проявления острого отравления

Химические ожоги характеризуются стадийностью течения

Первая стадия — острое поражение различной глубины и обширности (первая неделя отравления). Коагуляционный некроз достигает максимума в первые 24—48 ч, в последующем формируется язва.

Вторая стадия — латентная (ремиссии), в течение которой образуется грануляционная ткань (первые две недели), замещающая сожженный слизистый (мышечный) слой. Перфорация ожоговой поверхности здесь наиболее вероятна, поскольку грануляционная ткань замещается коллагеном, выработка которого начинается уже со второй недели после отравления

Третья стадия — образование рубца и стриктуры. Фиброзная ткань начинает формироваться спустя 2—4 недели от момента отравления, скорость и степень жесткости фиброзного рубца обеспечивает клиническую картину осложнений ожоговой болезни.

Степень поражения органов ЖКТ зависит от:

1. Физико-химических свойств выпитой жидкости.

Вещества, рН которых ниже 2, обычно являются сильными коррозивными агентами, однако рН не единственная характеристика, от которой зависит глубина коррозии и тяжесть отравления кислотами. Коррозионные свойства обеспечиваются «силой» кислоты, т. е. ее константой диссоциации, концентрацией раствора и, конечно, количеством выпитого яда.

2. Объема выпитого раствора.

Большие объемы провоцируют рвоту, что сопровождается повторным повреждением органов ЖКТ, особенно пищевода и верхних дыхательных путей.

3. Длительности и площади контакта кислоты со слизистой оболочкой желудка. Последнее об-

стоятельство обеспечивается несколькими факторами. Среди наиболее значимых — наличие пищи в желудке (когда поражается преимущественно pylorus) или ее отсутствие (когда область поражения распространяется в большей степени на малую кривизну и срединные отделы желудка). Важным является также состояние кардии на момент отравления (длина брюшного отдела пищевода, давление его дистального сфинктера, предшествовавший отравлению прием препаратов, так как релаксация нижнего пищеводного и пилорического сфинктеров могут способствовать как быстрому проникновению коррозионного яда в полость желудка, так и его антеградному «забросу» из тонкого кишечника (см. рис. 12).

На ранних сроках заболевания оценить степень местных повреждений возможно только эндоскопически. Выделяют: 1 степень, характеризующуюся отеком, гиперемией с возможными

поверхностными поражениями слизистой, процесс организации не приводит к деформационным изменениям; при 2 степени вовлекаются подслизистый слой, а возможно и мышечный, результатом чего является большая вероятность стенозирования; при 3 степени наблюдается некроз всех слоев стенки пищевода или желудка с возможной перфорацией, которая может быть скрыта прилежащими органами, формирование рубцов и стенозирование возникают практически в 100% случаев.

Отравления кислотами в сочетании с солями тяжелых металлов (цинка, кадмия, ртути, серебра и др.) могут также происходить при проглатывании «пуговичных» батареек для микрокалькуляторов, игрушек, часов и т. д. Прилипание к стенке пищевода или желудка при нарушении целостности пластиковой оболочки может приводить к их некрозу и перфорации.

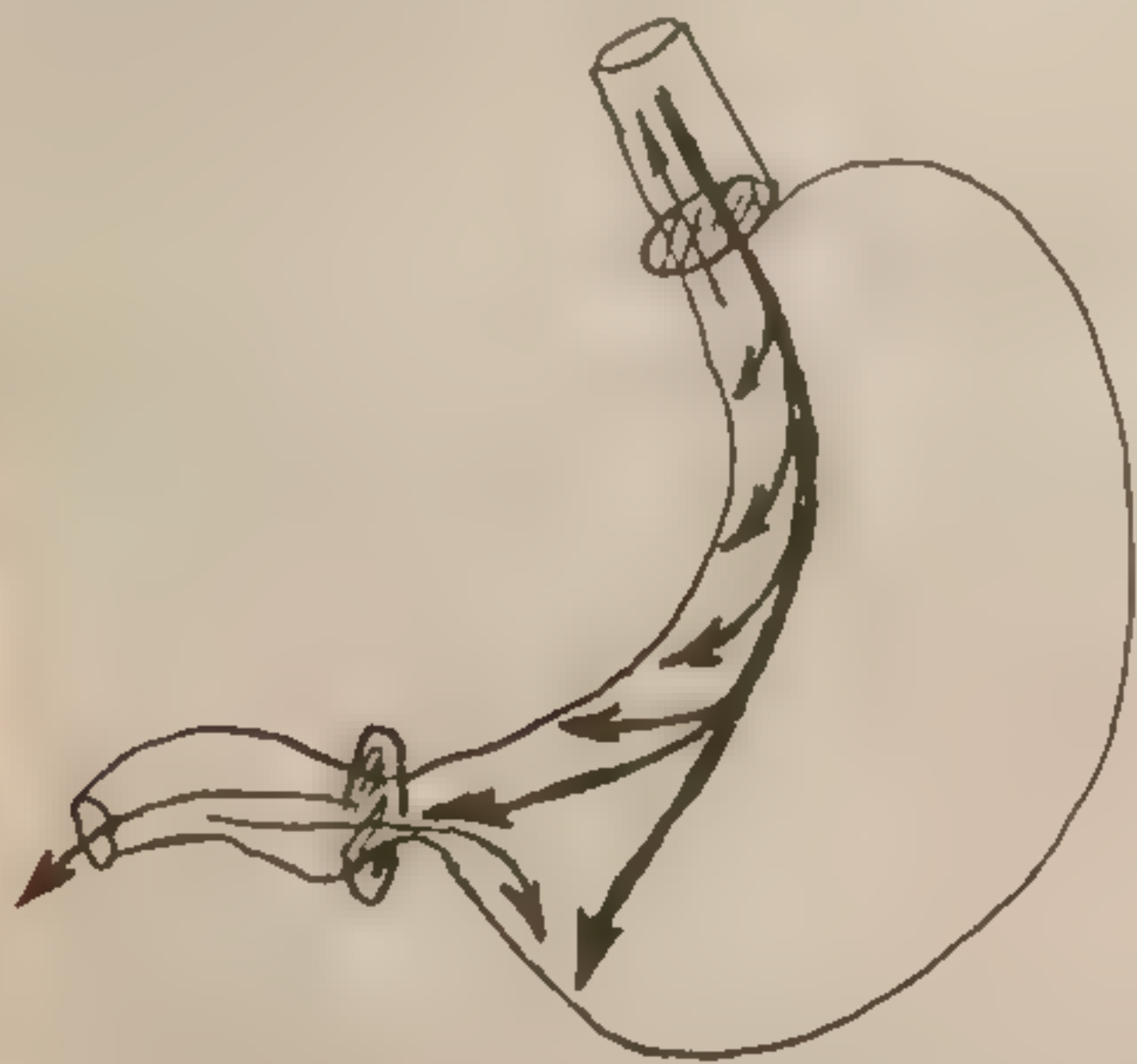


Рис. 12. Путь, который проделывает коррозионный яд при быстром проникновении в «голодный» желудок (концентрированная кислота, высокой плотности).

повышает тонус сфинктеров
гастрин
реган
мотилинум
цеаприд

понижает тонус сфинктеров
холецистокинин
атропин
эуфиллин
эстрогены
прогестерон
нитроглицерин
изадрин

Патогенез отравления

На месте соприкосновения с тканями кислоты вызывают прижигание, что приводит к возникновению тяжелых болей и шока. Всасывание кислот и продуктов тканевого распада обуславливает общетоксическое действие. Наиболее выражен резорбтивный эффект при отравлениях слабодиссоциирующими органическими кислотами; при отравлениях кислотами с высокой константой диссоциации преобладают симптомы местного прижигания тканей.

Кислоты растворяют липидные клеточные мембраны и легко проникают в клетки. Образующиеся при диссоциации кислот кислые радикалы способствуют перекисному окислению ли-

пидов и дальнейшему разрушению клеток как на месте соприкосновения с тканями (кожа, слизистые полости рта, глотки, желудка и пр.), так и после всасывания (мембрана клеток сосудистой стенки, мембраны эритроцитов и других форменных элементов крови, клеток тканей). При приеме через рот в наибольшей степени страдают оболочки полости рта, пищевода, желудка, несколько в меньшей степени — тонкого отдела кишечника. При этом повреждается не только слизистый слой, но и подслизистый и даже мышечный слой. Тяжесть повреждения зависит от концентрации кислоты, количества и наличия или отсутствия содержимого в желудке.

Прижигание и повреждение слизистой оболочки желудка и кишечника приводят к мучительной рвоте с кровью, кровавому поносу, обильной потере жидкости и электролитов. Повреждение сосудистой стенки способствует уходу жидкой части плазмы крови в ткани. Потеря жидкости и уход ее в ткани приводят к тяжелой гиповолемии, сгущению крови, гиперкоагуляции ее, повышению гематокрита, снижению объема циркулирующей крови, ухудшению показателей сократительной функции сердца, развитию шока. Недиссоциированная уксусная кислота, попавшая в кровь, вызывает гемолиз эритроцитов, выход из них гемоглобина, который в присутствии уксусной кислоты расщепляется на глобин и гем, а последний превращается в геминовые соединения.

Мембраны эритроцитов «заклинивают» почечные канальцы, нарушают фильтрационную функцию почек и вызывают развитие олигурии. Интенсивность фильтрации и степень разрушения эритроцитов (гемолиз) тесно коррелируют. Различают три степени тяжести гемолиза: легкая, средней тяжести и тяжелая при содержании свободного гемоглобина в плазме крови до 5 г/л, до 10 г/л и больше 10 г/л соответственно. Концентрация 10 г/л свидетельствует о гемолизе примерно 30% циркулирующих эритроцитов. В моче свободный гемоглобин появляется при его содержании в крови 1—1,5 г/л (Лужников Е. А., 1977).

Сам по себе гемоглобин и геминовые соединения ускоряют образование свободных радикалов из недоокисленных перекисей, активируя дальнейший процесс перекисного окисления липидов и повреждения клеток. Ожоговое разрушение тканей, распад эритроцитов приводят к возникновению гиперкоагуляции крови с повышением толерантности плазмы к гепарину и снижением ее фибринолитической активности. Явление гиперкоагуляции при отравлении средней тяжести наблюдается в течение 5—7 дней, а затем свертывающая активность крови приходит к норме. В тяжелых случаях наблюдают противоположное явление: уже через 10—12 ч происходит поглощение факторов свертывания крови (снижается толерантность плазмы к гепарину, повышается содержание в ней свободного гепарина и фибринолитическая активность) и возникает гипокоагуляция (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989). В результате появляются профузные вторичные кровотечения, которым способствуют некротические изменения в стенках пищевода, желудка, кишечника (Лужников Е. А., 1977).

Тромбоз сосудов, очаги некроза (в печени, поджелудочной железе и других органах) и одновременно массивные кровотечения характер-

ны для тромбгеморрагического синдрома при отравлениях уксусной эссенцией.

Транспорт свободного гемоглобина и мембран эритроцитов через почечные канальцы и повреждение их базальных мембран приводят к развитию токсической нефропатии вплоть до острого гемоглобинурийного нефроза с острой почечной недостаточностью, которая может быть одной из причин гибели больных, отравившихся уксусной кислотой.

Гемолиз и токсическая коагулопатия приводят к возникновению очаговых некрозов в печени, нарушая основные ее функции. Степень повреждения печени зависит от тяжести отравления. При легком отравлении нарушается лишь ее гемодинамика, восстанавливаемая на 5—7 сутки. При отравлении средней тяжести на 2—3 сутки присоединяется ухудшение поглотительной функции печени, нормализующейся на 7—10 сутки, восстановление же гемодинамики происходит на 20—30 сутки. При тяжелом отравлении уже в первые сутки нарушаются и гемодинамика, и поглотительно-выделительная функция печени. Выделительная функция восстанавливается через 20—30 суток, а гемодинамика и поглотительная функция нормализуются только через 6 месяцев. При тяжелом повреждении печени в крови отмечают резкое увеличение активности цитоплазматических и митохондриальных ферментов (АсАТ, АлАТ, ЛДГ, МДГ, СДГ и пр.), что свидетельствует о тяжелых цитолитических процессах в печени (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989).

Всасывание кислот и поступление в кровь кислых метаболитов приводят к возникновению вначале компенсированного, а затем декомпенсированного метаболического ацидоза.

Повреждения дыхательных путей могут быть результатом прямого попадания в них кислот, особенно их паров, но чаще они являются следствием аспирирования рвотных масс, содержащих кислоту. Ожог гортани, отек подвязочного аппарата могут привести к механической асфиксии, требующей срочной интубации трахеи или трахеотомии. Ожог голосовых связок — причина осиплости голоса, даже афонии. У ребенка может, кроме того, рано развиться гнойный трахеобронхит с большим количеством слизисто-гнойного, трудно и болезненно отделяемого секрета и пневмония, нередко сливная, которая тоже может привести его к гибели.

Отравления щавелевой кислотой характеризуются некоторыми особенностями. Щавелевая кислота связывает ионы кальция, образуя с ними трудно растворимые в воде соединения, в результате падает содержание ионизированного кальция в плазме крови и тканях. Поэтому при отравлениях этой кислотой очень быстро, соче-

таясь с тяжелым коллапсом, возникает гипокальциемия, приводящая к тетаническим и тоническим судорогам. Кристаллы щавелевокислого кальция могут выпадать в осадок в просвете канальцев почек, приводя к возникновению почечной недостаточности, проявляющейся оли-

гурией, а в тяжелых случаях — анурией. В моче (низкий удельный вес) обнаруживается белок, кристаллы оксалата кальция и отдельные цилиндры. В зависимости от тяжести поражения почек возникает различной степени уремия с повышением остаточного азота в крови.

Клиническая картина

У большинства детей после приема кислот внутрь, а также других прижигающих веществ, на коже груди, шеи, подбородке отмечаются ожоги I—II степени в форме «подтеков» бурого цвета. Слизистые оболочки рта, зева, миндалин резко гиперемированы, отечны и кровоточат. Больные страдают от жестокой боли в горле, по ходу пищевода и в подложечной области. Отек гортани (особенно при отравлениях «дымящими» кислотами — азотной, соляной) вызывает резкое сужение голосовой щели и асфиксию. Голос становится глухим, хриплым, иногда наблюдают полную афонию.

У ребенка быстро развиваются мучительная рвота кровью и кровавый понос. Часто дети находятся в состоянии двигательного и психического возбуждения, у них присутствует экзофтальм. Пульс обычно учащен до 180—200 ударов в минуту, артериальное давление повышено. Эти симптомы отравления являются проявлениями первой (эректильной) фазы шока. У большинства детей при госпитализации тоны сердца приглушены, диурез уменьшен, температура тела повышена (в связи со всасыванием продуктов распада тка-

ней и, возможно, с начинающейся инфекцией). В тяжелых случаях эректильная фаза шока переходит в торпидную. Артериальное давление катастрофически падает, нарастают явления сердечно-сосудистой недостаточности, может развиваться отек легких. Дыхание становится шумным, периодически приобретает характер стенотического, сопровождается выделением большого количества слизи. Вместе со слизью происходит выделение отторгнутых некротизированных масс. Нарушается водно-солевой обмен, нарастает ацидоз.

Прогноз при отравлении кислотами (органическими и неорганическими) исключительно серьезный. В тяжелых случаях смерть может наступить уже в первые двое суток от асфиксии, шока, сердечно-сосудистой недостаточности. В последующие 2 недели могут наблюдаться такие тяжелые осложнения, как острая почечная и печеночная недостаточность, повторные коллапсы, профузные кровотечения (из-за отторжения некротизированных тканей и гипокоагуляции крови), геморрагические пневмонии, прободение желудка, которые также могут привести к летальному исходу.

Принципы лечения

1. Стабилизация состояния больного.
 - а. Обеспечение дыхания и гемодинамики.
 - б. Лечение болевого синдрома.
 - в. Проведение противоотечной терапии.
 - г. Лечение бронхоспазма (антиспастические, антигистаминные и бронходилатирующие средства).
2. Промывание и обработка пищеварительного тракта.
3. Инфузионная терапия.
4. Ранняя антибактериальная терапия.
5. Профилактика и лечение осложнений (острого ожогового эзофагита, гастрита, перигастрита, дуоденита, панкреатита, рефлюкс-эзофагита, ОПН, ОПечН).

При тяжелых отравлениях кислотами проводят катетеризацию центральной вены для обеспечения массивной инфузионной терапии (гемодилизации, щелочного форсированного диуреза). Все препараты вводят в вену.

Лечение должно начинаться как можно раньше, еще на догоспитальном этапе. Сразу же необходимо снять болевой синдром, вводя внутримышечно промедол, омнопон или трамал, и устранить спазмы гладкой мускулатуры внутримышечным введением атропина, папаверина, дибазола.

Противоотечную терапию проводят во всех случаях (при действии прижигающих ядов возникает функциональная кумуляция). Взрослым назначают: преднизолон по 30—120 мг, внутривенно; раствор атропина 0,1% — 1,0, 2,0, внутривенно; раствор димедрола 1% — 1,0, внутривенно; раствор кальция глюконата 10% — 10,0, внутривенно; раствор эуфиллина 2,4% — 10,0, внутривенно; лазикс 20,0 мг, внутривенно (только после инфузионной терапии!). Детям эти же препараты в дозах, соответствующих возрасту (см. табл. 120 в I томе). Существуют аэрозоли 2% раствора натрия гидрокарбоната, лидокаина, алулента и глюкокортикоидных гормонов, которыми можно

обработать полость рта. При развитии дыхательной недостаточности вследствие ларингоспазма, бронхоспазма, острого стенотического ларингита, РДС — вводят миорелаксанты, интубируют трахею, проводят ИВЛ (при раскрытой голосовой щели — оксигенотерапия).

Затем, после туалета полости рта, необходимо немедленно приступить к промыванию желудка с помощью толстого зонда, смазанного вазелиновым маслом, лидокаиновой пастой либо маслом с анестетиком (0,5% раствор уснината натрия в касторовом масле с 2% анестезина). Промывание проводят до чистых промывных вод.

При выраженном отеке тканей в зонд вставляют жесткую трубку — направитель, удаляемый перед промыванием. Промывание производят обильным количеством (у подростков до 8—10 л) холодной воды. (Холодная вода уменьшает гиперемию и этим ограничивает всасывание кислот.) Наличие крови в промывных водах не является противопоказанием к проведению процедуры. Поскольку кислота может задерживаться в желудке до 6—9 ч, то промывание можно производить и в более поздние сроки, но оно мало эффективно, так как основная масса кислоты уже успела всосаться. Недопустимо вызывание рвоты и беззондовое промывание желудка, так как повторное попадание кислоты в пищевод усугубит его повреждение (Wasserman R., Winsburg C., 1985), а аспирирование может способствовать повреждению дыхательных путей.

Гораздо эффективнее промывание желудка 2% взвесью окиси магния, нейтрализующей кислоты без газообразования. По окончании промывания остатки магнзии следует удалить, промыв желудок водой. Хорошо проводить промывание желудка цельным молоком или водой с добавлением молока или яичного белка. Белки молока и яиц являются буферными веществами, которые могут способствовать нейтрализации кислот. Промывание желудка раствором гидрокарбоната натрия — категорически противопоказано, так как освобождающаяся из него углекислота может привести к растяжению поврежденного желудка и способствовать его перфорации.

При отравлении щавелевой кислотой промывание желудка надо произвести водой с обильным добавлением кальция глюконата. При отсутствии этого препарата промывание можно произвести молоком с добавлением порошкообразного мела. После завершения промывания в желудок надо ввести через зонд раствор кальция глюконата (10—20 мл 10% раствора).

Слабительные средства при отравлениях кислотами обычно не назначают, чтобы не спровоцировать повреждение и толстых кишок, од-

нако проводят энтеросорбцию, чтобы связать кислоты, попавшие в тонкий кишечник.

Все дети, отравленные кислотами, нуждаются в госпитализации. При транспортировке ребенку необходимо поддерживающее введение обезболивающего средства (промедол, омнопон). Некоторые токсикологические бригады при этом используют обезболивание, вызываемое смесью закиси азота с кислородом в соотношении 1:1.

Дальнейшее лечение должно быть направлено на борьбу с шоком, ацидозом, кровотечением, на предотвращение почечной и печеночной недостаточности, нарушений дыхания или на их устранение. Хочется еще раз напомнить о необходимости повторного введения обезболивающих средств (промедол, омнопон, фентанил) 3—4 раза в день, спазмолитических средств (атропин, платифиллин, папаверин) 4—8 раз в сутки. Хороший результат получен при использовании нейролептанальгезии (дроперидол + фентанил) 2—3 раза в сутки. Внутрь назначают альмагель А, смекту в первые несколько суток ежедневно, можно вместе с микстурой из 200 мл 10% эмульсии из подсолнечного масла с добавлением антибиотиков (например, ампициллина), анестезина (2,0 г). Затем частоту приема альмагеля А и микстуры уменьшают, но продолжают в легких случаях до 7 дней, в более тяжелых случаях — до 20 дней и в очень тяжелых случаях — до 30 дней (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989). Местно назначают лидокаин (аэрозоль), солкосерил (желе). Последний также выпускается во флаконах, по 250 мл, содержащих 1 и 2 г солкосерила, что позволяет создавать его высокую концентрацию в плазме крови. Поскольку препарат содержит субстраты пластического и энергетического обмена (аланин, пролин, лейцин и др.) и предшественники обмена (холин, глутамат, лейцин и др.), пуриновые и пиримидиновые основания, а также ферментные комплексы, участвующие в тканевом дыхании, энергообразовании, — то его введение вызывает восстановление синтетических процессов в клетках (Fraefel W., Tschanpenn R., 1984). Очень важно, что, восстанавливая тканевое дыхание, солкосерил создает условия для оптимального действия синаптропных средств, которые применяют при лечении химических ожогов. Следует отметить, что, по сравнению со своим гомологом актовегином, солкосерил не содержит перхлорированных стабилизаторов — тетрахлорбензена (Волченко С. В., 1997), — что дает возможность назначать его в высоких дозах без угрозы поражения печени у отравленных. Взрослым и старшим подросткам солкосерил назначают в остром периоде по 1(2) г в вену, в течение первых 3—4 дней, с последующим переходом на поддерживающее введение препарата по 1 мл внутривенно 1—2 раза в сутки,

переводя больного впоследствии на прием внутрь драже солкосерила в течение 3 и более недель.

Пищевод, желудок и тонкий кишечник являются органами с высокой плотностью рецепторов для нейро-гуморального контроля их моторики и секреции (см. рис. 13). Повреждение слизистой оболочки и мышечного слоя коррозионным ядом этот контроль нарушает, причем изменяется не только секреторная, но и моторная функция этих органов, что сопровождается развитием многочисленных осложнений соматогенного периода и периода последствий отравлений (рефлюкс-эзофагитов, стриктур, эрозивно-язвенных эзофагитов, язв желудка и т. д.). Следует отметить, что холинергическим системам в балансе регуляторных механизмов ЖКТ отводят важную роль, поскольку они осуществляют пермиссивное действие (возможно, по принципу ко-трансмиссии) по отношению к другим веществам, осуществляющим нейрогуморальную регуляцию. Поэтому важным, на наш взгляд, является назначение холинолитиков (в том числе центральных) для блокады гиперсекреции, но в большей степени для устранения афферентной импульсации с поверхности ожога.

Наряду с солкосерилом и холинолитиками для подавления секреции хлоридов и ионов водорода назначают:

антациды: альмагель;
блокаторы протонной помпы (H^+, K^+ — АТФ-азы): омепразол (в суточной дозе 30 мг) — не менее 4 недель;

H_2 блокаторы — ранитидин (взрослым и детям старше 14 лет 450—600 мг/сут в 2—3 приема), фаматодин (по 20 мг 3—4 раза в сутки) — не менее 8—12 недель.

Для профилактики воспаления и последующего развития стриктур обычно назначают глюкокортикоиды (которые к тому же способствуют поддержанию артериального давления) (Wasserman R., Winsburg C., 1985). Их введение должно быть длительным для достижения профилактического и лечебного эффекта. У детей очень важно откорректировать их дозы. Для этого на 8—10 день после отравления проводят эзофагоскопию для уточнения стадии процесса и протяженности поражения пищевода. При ожогах первой степени ограничиваются обычными дозами кортикостероидов (гидрокартизон, преднизалон 1—2 мг/кг), при ожогах II—III степени необходимо начать бужирование. Одновременно при вялом заживлении, отсутствии грануляционного процесса, дозу кортикостероидов следует уменьшить. При обильных грануляциях, быстром рубцевании дозу стероидов следует увеличить. Общая продолжительность курса глюкокортикоидов

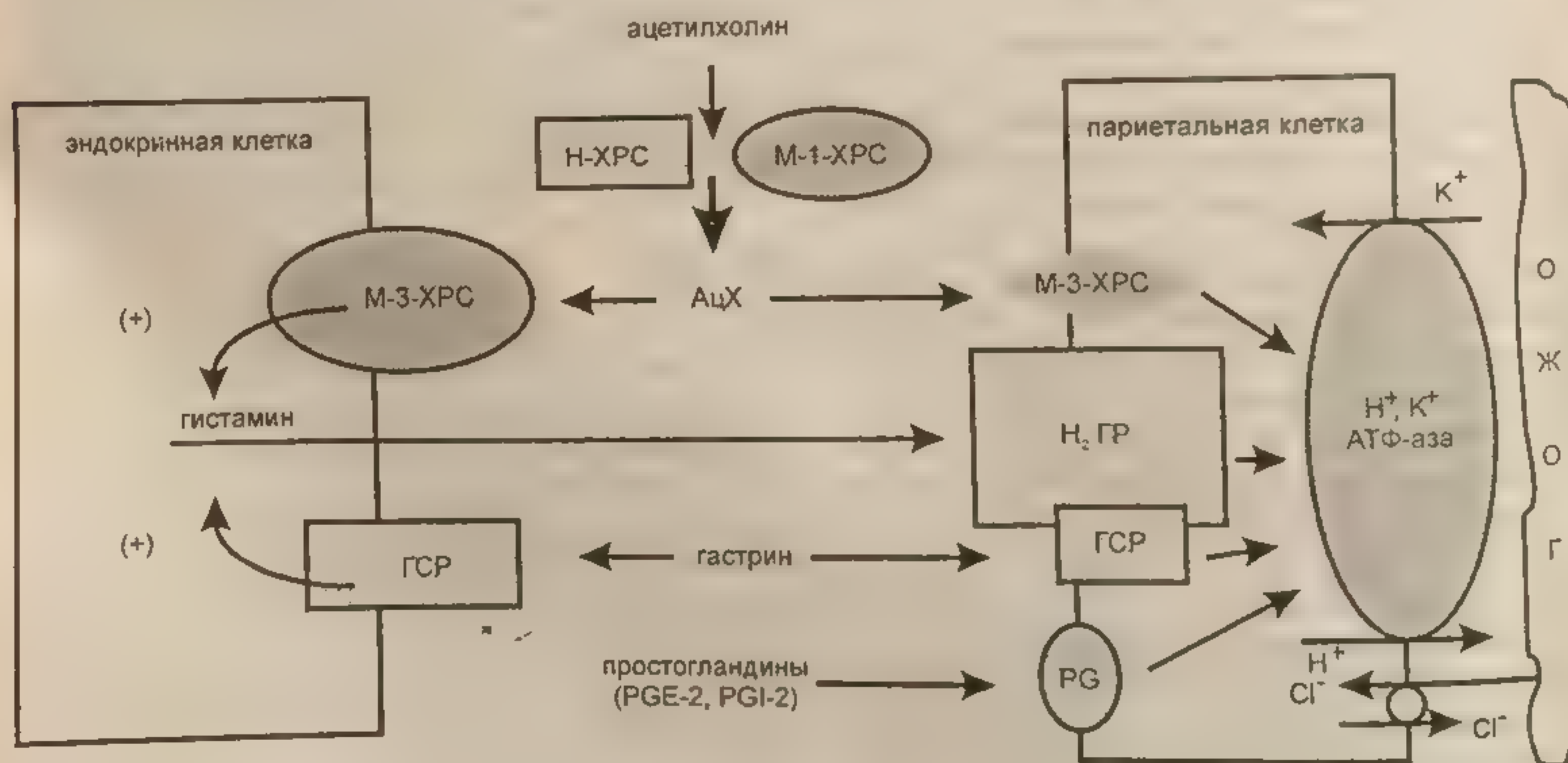


Рис. 13. Регуляция высвобождения ионов водорода париетальными клетками желудка и участие в ней мускариновых рецепторов.

Условные обозначения:
 H_2 ГР — гистаминовый рецептор 2-го типа
 М-3 ХРС — мускариновый рецептор 3-го типа
 PGE-2, PGI-2 — типы простагландинов
 Н-ХРС — никотинореактивная система
 ГСР — гастриновый рецептор
 РГ — простагландиновый рецептор
 АТФ-аза — водород-калиевая помпа
 М-1-ХРС — мускаринореактивная система, рецептор 1-го типа

дов 3—5 недель. Длительное их введение, особенно в повышенных дозах, весьма нежелательно для ребенка. Оно может затормозить процесс рубцевания, способствуя этим перфорации пищевода, и вызвать ряд осложнений, в частности задержку роста детей, стероидную миопатию, угнетение функции коры надпочечников и пр. Э. А. Цветков и М. В. Неженцев (1983) рекомендуют включить в комплексное лечение ожогов пищевода сульфат цинка. Цинк устраняет гипоцинкемию и гипоцинкгистию, вызванные введением кортикостероидов и распадом тканей. Цинк же необходим для активации многих ферментных систем, участвующих в синтезе белка, делении клеток и пр.

Цинк ускоряет течение репаративных процессов, уменьшает тяжесть нежелательных эффектов глюкокортикоидов; снижает опасность развития рубцовых сужений пищевода, сокращает срок лечения.

В остром периоде тяжелого отравления необходима постоянная борьба с шоком, развивающимся в результате сильных болевых ощущений и гиповолемии. Помимо подавления боли и устранения спазма пищевода, бронхов необходимо вливание плазмы или плазмозаменителей: реополиглюкина, полиглюкина (по 10 мл/кг), 20% раствор глюкозы (по 20 мл/кг в сутки) вместе с инсулином (1 ЕД на 5,0—10,0 г глюкозы) для увеличения объема циркулирующей крови, коллоидного и осмотического давления плазмы крови, препятствующего выходу жидкой части плазмы в ткани.

Объем и способ инфузионной терапии зависит от тяжести нарушений гемодинамики, гематокрита. При декомпенсированном шоке колло-

идные растворы вводят струей, переходя затем на капельное вливание (подросткам и взрослым до 3—15 л в сутки). При восстановлении центральной гемодинамики, но при сохраняющемся еще повышении общего периферического сопротивления сосудов назначают нейроплетики (фентанил + дроперидол) вместе с новокаином. Развитию гипотонии препятствуют глюкокортикоиды. При сохранении гипотензии, несмотря на вливание плазмозаменителей и глюкокортикоидов, показано внутривенное капельное вливание сосудосуживающих средств — норадреналина или мезатона (дозы см. в табл. 120 I тома). При ослаблении деятельности сердца вводят строфантин или коргликон (дозы в табл. 120 I тома). Для устранения метаболического ацидоза назначают внутривенное вливание 5% раствора гидрокарбоната натрия по 5—7 мл/кг под контролем кислотно-основного состояния.

Вливание натрия гидрокарбоната не только устраняет ацидоз, но и подщелачивает мочу, препятствуя выпадению в осадок гемоглобина в канальцах почек, что предотвращает развитие нефропатии. После ликвидации выраженных гемодинамических нарушений производят форсирование диуреза с использованием мочевины, маннитола или лазикса. При необходимости — гемотрансфузия одногруппной крови, растворы для парентерального питания.

При отравлении щавелевой кислотой помимо названных мероприятий производят внутривенное введение растворов кальция глюконата (или кальция хлорида старшим детям), повторяя его через час. Если и затем у ребенка повторяются судороги, то инъекции препарата повторяют

Таблица 37

Схема комбинированного применения преднизолона вместе с сульфатом цинка при ожогах пищевода разной степени у детей (Цветков Э. А., Неженцев М. В., 1983)

Степень ожога (по данным эзофагоскопии)	Дозы и путь введения преднизолона	Дозы и путь введения сульфата цинка детям	
		до 10 лет	старше 10 лет
В течение первых 8—10 дней и в дальнейшем при I степени ожога	1 мг/кг в сутки через рот	0,2% раствор по 1 чайной ложке 2 раза в день	0,2% раствор по 1 чайной ложке 3 раза в день
		Запивать фруктовым соком	
II степень	2 мг/кг в сутки через рот	0,2% раствор по 1 чайной ложке 3 раза в день	0,2% раствор по 1 десертной ложке 2 раза в день
		Запивать фруктовым соком	
III степень	5 мг/кг в сутки через рот	0,25% раствор по 1 чайной ложке 3 раза в день	0,25% раствор по 1 десерт- ной ложке 2 раза в день
		Запивать фруктовым соком	

вплоть до их прекращения. В тяжелых случаях можно ввести паратгормон, но его эффект развивается только через 8—10 ч. Так же как и при лечении отравлений другими кислотами, ребенку следует вводить большие количества жидкости. Это не только поддерживает артериальное давление, функцию почек и ускоряет выведение оксалатов из организма, но и предотвращает выпадение кальция в канальцах почек.

Взрослым при тяжелом токсическом шоке введение 4% раствора гидрокарбоната натрия вместе с 10% раствором глюкозы и реополиглюкином производят и трансумбиликально, препятствуя поступлению ионов водорода в печень и ее повреждению. Продолжительность такой внутрипортальной перфузионной терапии, в зависимости от тяжести процесса, может быть от нескольких часов до 7—14 суток. Общее количество вводимой трансумбиликально жидкости колеблется от 1000 мл/сутки при компенсированном экзотоксическом шоке до 2500—3000 мл/сутки при декомпенсированном шоке (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989).

Для устранения ранних вторичных кровотечений из пищевода и желудка у взрослых используют локальную гипотермию. Для этой цели применяют одно- или двухканальные зонды, подавая через них охлажденную с помощью льда до 2—4°C воду. Воду подают со скоростью 0,6 л в минуту на протяжении 2 ч. Больного при этом согревают. Названный способ неэффективен при афибриногемии.

После устранения кровотечения, но при наличии гиперкоагуляции, назначают гепарин внутримышечно по 100—150 ЕД/кг, но не более 5000 ЕД одномоментно — первая доза; последующие дозы подбирают индивидуально в зависимости от времени свертывания крови у больного.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Включают анализ крови, мочи, контроль за функцией свертывающей системы крови в токсикогенной фазе, за функцией почек и печени в

При поздних кровотечениях, связанных с отторжением некротизированных участков ткани пищевода, желудка, локальная гипотермия неэффективна, необходимо вливание фибриногена, хлорида кальция, дробное переливание крови. Гепарин — противопоказан!

При ожогах пищевода с поражением глотки и гортани показаны ингаляции смеси, состоящей из 4% раствора гидрокарбоната натрия — 5 мл, гидрокартизона — 125 мг. Детям старше 5 лет добавляют 5 мл 3% раствора эфедрина. Ингаляция этой смеси уменьшает спазм пищевода и бронхов, локальные отек и ацидоз. Начиная с третьих суток эффективны ингаляции аэрозоля, включающего 1 мл 10% раствора прополиса, масла шиповника и раствора Рингера по 3 мл.

Учитывая высокий риск присоединения инфекции, необходимо с первого же дня назначать антибиотики (ампициллин, оксациллин, гентамицин и пр. в зависимости от вида возбудителя), а также применять методы активной и пассивной иммунотерапии. Для этой цели применяют нативный стафилококковый анатоксин, корпускулярную поливалентную синегнойную вакцину, антистафилококковый гамма-глобулин, антистафилококковую плазму, а также продигозан, пентоксил, витаминотерапию и пр.

В первые дни больных следует кормить жидкой и протертой пищей. С 4—5 дня целесообразно постепенно вводить в рацион более плотную пищу, способствующую растяжению пищевода.

Средняя продолжительность медикаментозной терапии в остром периоде составляет при ожогах I степени 10—12 дней, при ожогах II степени — 14—18 дней и при ожогах III степени — 1,5—2 месяца (Цветков Э. А. Неженцев М. В., 1983).

соматогенной фазе, ЭКГ, трансаминазы печени, уровень свободного гемоглобина.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз, на которые следует обратить внимание

В токсикогенной фазе

Острый гемолиз с развитием ранних (5—7 суток) и поздних (20 суток) кровотечений из ЖКТ, перфорация пищевода, желудка, медиастенит, перитонит, ДВС, внутреннее кровотечение, перфорация, анемия.

В соматогенной фазе

ОПН, ОПечН, стриктуры пищевода, рубцовые изменения пилорического отдела желудка.

В периоде последствий (0,5—1,5 года) необходимо наблюдение у гастроэнтеролога, хирурга.

В соматогенной фазе при рефлюксной болезни пищевода применяют группу препаратов-прокинетики: метоклопрамид (церукал), домперидон (мотилиум), цезаприл (координакс). Однако отдаленных результатов по применению этих средств после острых отравлений кислотами мы не обнаружили.

За ру
отравлен
вых мест
те (Wass
1986), у
веществе
кацию у
Смертел

Щело
раствор
омыляю
ты, разр
тате яд
этом не

Сим
симпто
Веду
ми явля
нейшук
лении
спирта
слизист
рациях
звать
гортани
отошед
мокрот
Чер
лочам
изойти
послед

Ле
но ско

3.2. Отравления щелочами

Едкий натр (каустическая сода), едкое кали (поташ), гашеная (едкая) известь, нашатырный спирт и пр.

Общие положения

За рубежом отравления щелочами, как и отравления кислотами, занимают одно из первых мест среди интоксикаций в детском возрасте (Wasserman H., Ginsburg C., 1985; Moore W., 1986), у нас они встречаются реже. Основным веществом этой группы, вызывающим интоксикацию у детей, является нашатырный спирт. Смертельная доза едкой щелочи для взрослых

составляет 7—8 г. Для детей эта доза намного меньше, для смертельного исхода достаточно кусочка размером с кукурузное зерно. Смертельная доза калиевой щелочи еще меньше (Михов Х., 1985).

Постоянно увеличивается число отравлений новыми моющими средствами, имеющими рН около 10,0.

Патогенез отравления

Щелочи при соприкосновении с тканями растворяют слизь, повреждают белки клеток, омыляют жиры, образуя щелочные альбуминаты, разрыхляют и размягчают ткани. В результате яд проникает в глубь тканей; струпа при этом не образуется.

Преимущественно повреждается пищевод; желудок страдает несколько меньше, так как кислый сок отчасти нейтрализует щелочь.

Всасывание щелочей из желудочно-кишечного тракта происходит быстро, в течение 0,5—2 ч (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989).

Клиническая картина

Симптомы отравления щелочами сходны с симптомами отравления кислотами.

Ведущим симптомом при отравлении щелочами является ожог пищевода, вызывающий сильнейшую боль и как следствие — шок. При отравлении небольшими количествами нашатырного спирта развивается конъюнктивит, раздражение слизистой оболочки бронхов. В больших концентрациях аммиак и нашатырный спирт могут вызвать рефлекторную остановку дыхания, отек гортани, мучительный кашель с отхаркиванием отошедшей слизистой оболочки или кровянистой мокроты, одышку и цианоз.

Через несколько дней после отравления щелочами или нашатырным спиртом может произойти перфорация пищевода, реже желудка с последующим развитием геморрагической пнев-

монии, медиастенита, гнойного плеврита, поддиафрагмального абсцесса.

Очень часто в соматогенной фазе отравления у детей развивается стриктура пищевода или желудка.

Соли, образованные сильными основаниями и слабыми кислотами, например, карбонаты (Na_2CO_3 , K_2CO_3), гидрокарбонаты (Na_2HPO_4) и др., попадая в организм, ведут себя как слабые основания. Они не вызывают некроза тканей, а только оказывают раздражающее действие. После всасывания эти вещества могут вызвать симптомы алкалоза, а также явления тетании, так как они понижают уровень ионизированного кальция в крови из-за образования нерастворимых фосфатов кальция (Локтионов С. И., 1977).

Лечение

Лечение должно быть предпринято как можно скорее после проглатывания щелочей, еще на

догоспитальном этапе. От быстроты осуществления первых мероприятий зависит жизнь ребенка.

После введения обезболивающих средств (промедола, омнопона, фентанила, старшим детям — морфина) производят промывание желудка через зонд, обильно смазанный вазелином и введенный через пищевод или нос. Промывают обильным количеством либо холодной воды, либо некипяченого молока, разведенного водой (1:1), или белковой воды (4 белка куриного яйца на 1 л воды). Белки молока и яиц связывают щелочи, уменьшая их повреждающее влияние на слизистые оболочки.

Если прошло 1—2 ч после проглатывания яда, промывание желудка уже опасно для ребенка, так как зонд может вызвать перфорирование поврежденной стенки желудка.

Если промывание желудка произвести невозможно, то ребенку дают питье: некипяченое молоко, белковую воду. После промывания или питья названных жидкостей ребенку дают выпить растительное масло, которое превратит щелочь в безвредное мыло и смягчит поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Рвоту вызывать нельзя!! Рвотные массы, содержащие щелочь, могут повредить слизистую оболочку пищевода, а аспирировать их — значит, повредить дыхательные пути. Назначение слабительных противопоказано, введение энтеросорбентов бессмысленно (щелочи не сорбируются углем) и только затрудняет ФГС*-контроль. Лаваж желудка и кишечника также не проводят.

При отравлении фосфатами необходимо производить внутривенное вливание 10% раствора глюконата кальция для устранения гипокальциемии. При отравлении едким кали большое внимание уделяют ликвидации гиперкалиемии (введение инсулина с глюкозой, препаратов кальция и пр.) и мероприятиям, направленным на улучшение работы сердца. При отравлении аммиаком необходим комплекс мероприятий по профилактике и лечению отека легких, возникающего достаточно часто.

При попадании щелочей на кожу необходимо обмывание ее водой, 5% растворами уксусной или лимонной кислот, с последующим нанесением эмульсий с местными анестетиками (новокаин, лидокаин).

При поражении кожи рук, околоротовой области производят обработку мазями, содержащими местные анестетики, антибиотики и гормоны (например, неоспорин и пр.).

При попадании щелочей в глаза — немедленное их промывание струей воды в течение 5 мин, с последующим промыванием в течение

30—50 мин изотоническим раствором натрия хлорида (открывая конъюнктивальный мешок), с последующим закапыванием раствора местного анестетика (дикаина, лидокаина), стерильного вазелинового масла.

Обязательна консультация офтальмолога!

Остальные мероприятия: борьба с шоком, обезвоживанием, сердечно-дыхательной недостаточностью, профилактика и лечение стриктур пищевода и желудка — такие же, как при отравлении кислотами.

Однако есть ряд особенностей по ведению больных, на которые мы хотим обратить внимание.

1. Следует внимательно следить за возможностью развития перфорации пищевода. Необходимость ФГС должна обсуждаться в каждом конкретном случае, поскольку ее проведение сопровождается риском перфорации зоны колликационного некроза. Во всех случаях, когда время экспозиции составляет более 48 ч, проведение ФГС опасно! Вторым противопоказанием для проведения ФГС является обструкция верхних дыхательных путей.

2. Назогастральный зонд для питания больного, если ребенок не может глотать, следует вводить только под контролем ФГС. F. Lovejoy (1984) рекомендует проводить гастротомию при II—III степени поражения пищевода.

3. Глюкокортикоиды следует назначать в первые 48 ч от момента отравления (Webb W. et al., 1970), предпочтителен метилпреднизолон: детям до 2 лет по 20 мг; взрослым по 40 мг в вену каждые 8 ч. Стероиды не применять при угрозе перфорации!

C. Rauber-Luthy с соавт. (1998) проанализировали 232 случая отравлений коррозионными ядами за период с 1981 по 1996 гг. Авторы пришли к выводу, что глюкокортикоиды у детей с химическими ожогами II—III степени, полученными в результате действия щелочей, не эффективны.

4. Осложнения токсикогенной фазы включают: кровотечение, обструкцию верхних дыхательных путей, перфорацию пищевода и развитие медиастенита, перфорацию желудка и развитие перитонита, сепсис. Осложнения соматогенной фазы включают: формирование стриктуры пищевода, стеноз пилорического отдела желудка, фиброзные изменения надсвязочного пространства, развитие опухоли (аденокарцинома) пищевода в отдаленном периоде после отравления.

При появлении перфораций или субдиафрагмального абсцесса — необходимы оперативные вмешательства.

* Фиброгастроскопия.

3.3. Отравление препаратами йода 5% и 10% настойки йода, раствор Люголя, йодоформ

Общие положения

Настойки йода содержат, а йодоформ освобождает элементарный йод. Отравления йодом у детей обычно случайные, возникают при приеме его препаратов внутрь. У взрослых смер-

тельная доза йода примерно 2,0 г, йодоформа — 3,0 г (Локтионов С. И., 1977). Для ребенка смертельная доза настоек йода — 5 мл (Михов Х., 1985).

Патогенез отравления

Йод при соприкосновении с тканями вызывает денатурацию белков слизистой оболочки полости рта, пищевода, желудка, верхних отделов кишечника, вызывая воспалительно-коррозивные ее поражения. Пары йода вызыва-

ют очень сильное (больше, чем хлор) раздражение слизистых оболочек дыхательных путей. После всасывания йод поражает нервную систему и почки — основной путь его элиминации.

Клиническая картина

После проглатывания раствора йода возникает тяжелый ожог слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника, приводящий к сильным болям, неукротимой рвоте, частому жидкому стулу. Больные ощущают металлический вкус во рту. Если в желудке была углеводистая пища, то рвотные массы окрашиваются в синий цвет, нередко с примесью крови. У больного отмечают интенсивное слюнотечение, жажду. При попадании йода в дыхательные пути может возникнуть отек гортани, требующий немедленной интубации трахеи или трахеотомии. В тяжелых случаях возникает понос, стул может быть с примесью крови.

Всосавшийся йод вызывает явления йодизма: головную боль, слезотечение, насморк, припухлость слюнных желез, кашель, кожные сыпи.

После приема большого количества настойки йода у ребенка развивается ожоговый шок из-за сильных болей и гиповолемии. Возможны генерализованные судороги.

Смерть может наступить из-за шока, во время судорог или от отека гортани. Если ребенок переживает острую фазу, у него следует ожидать признаки поражения почек и печени: гематурию, нарушение выделительной функции почек, повышение в сыворотке крови активности печеночных трансаминаз, уровня билирубина и пр.

Лечение

При проглатывании растворов йода после введения анальгетиков необходимо произвести немедленное промывание желудка водой, болтушкой с картофельным или пшеничным крахмалом. Промывать следует до тех пор, пока вода не перестанет окрашиваться в синий цвет. В приемном покое лучше промывать 5% раствором тиосульфата натрия. Он переведет йод в йодид, не повреждающий ткани. Часть раствора тиосульфата натрия в виде 30% раствора вводят и внут-

ривенно капельно, взрослым и подросткам до 300 мл в сутки (Локтионов С. И., 1977).

Если ребенок может глотать, ему дают пищу, содержащую углеводы (хлеб, картофель, рис), связывающие йод, а затем назначают слабительное, лучше вазелиновое масло, ускоряющее выведение связанного с крахмалом йода с фекалиями.

В дальнейшем терапевтические мероприятия сводятся к проведению симптоматической терапии и профилактике осложнений.

3.4 Отравления фенолом и его производными

Фенол (карболовая кислота), гидрохинон, резорцин, пирогаллол, крезол, тимол, краска Кастелляни, хлорасептик

Общие положения

Фенол и его производные — твердые вещества, прекрасно растворяющиеся в воде. Все они высоко токсичны. 0,2%, 1% и 1,3% растворы фенола оказывают бактериостатическое, бактерицидное и фунгицидное действие соответственно. Концентрированные рас-

творы вызывают тяжелые химические ожоги.

Отравления фенолом и его производными происходят после их случайного проглатывания, а также при их попадании на кожу, слизистые оболочки или вдыхании воздуха, содержащего названные вещества.

Токсикокинетика

Фенол и его производные на месте соприкосновения с тканями образуют непрочные соединения с белками, из которых затем освобождаются, проникая дальше и повреждая более глубоко расположенные ткани. В желудочно-кишечном тракте они повреждают слизистую оболочку, проникают через поврежденную сосудистую стенку в кровь, вызывая затем повреждение эндотелия, форменных элементов крови и проникая в различные ткани. Выводятся фенол и его производные в неизмененном виде почка-

ми, частично обезвреживаются в печени, образуя парные соединения с глюкуроновой и, возможно, с другими кислотами, также выводимые почками.

В среднем C_{\max} составляет 3 мкг/мл, $t_{\max} = 1$ ч; $Ae_8 = 52\%$ с мочой в неизмененном виде, $T_{0,5} = 1$ ч.

$CL = 9$ мкг/мл. Смертельная доза фенола, при попадании внутрь, для детей 50—500 мг, для взрослых 1—10 г. Смертельные дозы производных фенола (для взрослых) 1—2 г.

Патогенез отравления

Главное в токсичном действии фенола и его производных — способность денатурировать белки, повреждая этим ткани. После всасывания воздействуют на эритроциты, вызывая образование метгемоглобина и гемолиз.

При попадании больших количеств на кожу и слизистые оболочки они вызывают явления некроза с последующим резорбтивным эффектом. Так, S. Vitkup с соавт. (1983) сообщили о возникновении гемолитической анемии с тельцами Гейнца в эритроцитах у новорожденных, кожу которых обрабатывали растворами с феноловыми дезинфицирующими средствами. При вдыхании паров фенола могут развиваться тяжелые повреждения дыхательных путей с отеком слизистых оболочек, отеком легких, а в соматогенной фазе может возникнуть пневмония. Растворы для клизм, приготовленные из мыла, со-

держащего фенол, могут вызвать тяжелые повреждения слизистой оболочки прямой кишки.

После проглатывания растворов фенола или его производных у ребенка развивается тяжелая токсикогенная фаза, характеризующаяся острым гастроэнтеритом, шоком с поражением миокарда, падением артериального давления, дыхательной недостаточностью, токсическим воздействием на почки. Повреждение клеток сопровождается выбросом лизосомальных протеаз, что приводит к распространению процесса повреждений. Шок, гипоксия активируют процессы перекисного окисления липидов и повреждения тканей, не подвергшихся воздействию фенола, особенно в органах элиминации ядов, т. е. в почках и печени.

В соматогенную фазу у больных могут быть токсическая нефропатия и бронхопневмония.

Лабораторные, функциональные и химико-токсикологические исследования

Включают анализ крови и мочи (последняя может быть окрашена в черный цвет из-за присутствия продуктов биотрансформации фенола). Печеночные пробы в пределах нормальных значений даже при тяжелых отравлениях фенолом

Обязателен контроль КОС — декомпенсированный метаболический ацидоз может полностью маскировать все другие клинические проявления отравления фенолом. При летальном отравлении концентрация фенола в моче 90 мг/л

Клиническая картина

После проглатывания растворов фенола и его производных у ребенка практически сразу возникают интенсивное жжение в полости рта и глотке, тошнота, рвота, понос, боли в животе. Уже через несколько минут развивается цианоз, мышечная слабость. После первоначального возбуждения наступает угнетение ЦНС, падает артериальное давление, развивается кома, может возникнуть отек легких.

Если больной не погиб в первые часы после приема фенола, то у него возникают признаки

поражения почек: в моче обнаруживают эритроциты, белок, цилиндры; затем появляется олигурия, может быть анурия. Нередко у таких больных нарушается и функция печени, тогда в крови отмечают увеличение уровня билирубина, активности печеночных трансаминаз, у больного появляется желтуха

Присоединение метгемоглобинообразования и гемолиза эритроцитов ухудшают состояние больных

Принципы лечения

1. Стабилизация состояния больного.
 - а. Обеспечение дыхания и гемодинамики, противосудорожная терапия.
 - б. Лечение болевого синдрома.
 - в. Проведение противоотечной терапии.
 - г. Устранение бронхоспазма (антиспастические, антигистаминные и бронходилатирующие средства).
2. Промывание желудка, проведение энтеросорбции, обработка пораженных поверхностей.
3. Инфузионная терапия (гемодилюция, щелочной форсированный диурез).
4. Ранняя антибактериальная и симптоматическая терапия.
5. Профилактика и лечение осложнений (острого ожогового эзофагита, гастрита, перигастрита, дуоденита, панкреатита, рефлюкс-эзофагита, ОПН, ОПечН).

При проглатывании фенола и его производных необходимо немедленное промывание желудка молоком, водой еще на догоспитальном этапе, многократное введение активированного угля. При поступлении в стационар необходимы повторные промывания желудка, введение активированного угля, вазелинового или растительного масла, ограничивающих соприкосновение фенола со слизистыми оболочками. Рвоту вызывать нельзя!! Рвотные массы, содержащие фенол, могут попасть в дыхательные пути и вызвать тяжелую пневмонию или отек легких.

При попадании фенола на кожу или слизистые оболочки их надо немедленно обмыть большим количеством воды. Эффект зависит от срочности проведения этой процедуры. Запачканную одежду снять.

Больного согревают, дают пить белковую воду (для связывания фенола). Проводят лечение, направленное на профилактику и устранение токсического шока. Вводят наркотические анальгетики (промедол, фентанил и пр.), производят вливание изотонических растворов глюкозы и электролитов, плазмозаменителей. Для поддержания функции сердечно-сосудистой системы вливают растворы норадреналина, дофамина, мезатона, глюкокортикоидов (преднизолон, гидрокортизон и пр.), при необходимости — сердечные гликозиды и вещества, защищающие метаболизм миокарда (рибоксин, кокарбоксилазу, витамины группы В, витамин Е и пр.). Для ограничения метгемоглобинообразования и гемолиза эритроцитов, помимо витамина Е, назначают внутривенные вливания 30% раствора тиосульфата натрия (1—2 мл/кг). При нарушении дыхания производят интубацию трахеи (обильно смазывая воздуховод местным анестетиком) и приступают к ИВЛ с дополнением дыхания кислорода.

После завершения острой фазы — в соматогенную фазу — необходимо тщательно контролировать функцию почек и легких. Предпринимать меры по профилактике и лечению их повреждений (см. гл. 11, I том).

3.5. Отравления борной кислотой

Натрия борат, натрия тетраборат, «бура»

Эпидемиология острых отравлений

Основная причина отравлений борной кислотой кроется в неоправданно широком ее применении в качестве местного антисептика у детей.

Отравления борной кислотой у детей являются результатом либо случайного ее приема, либо неправильного ее применения. Ребенок сам может выпить небрежно хранимый раствор препарата, но встречаются и ошибки медицинского персонала. Например, М. Bosio, L. Bertoncini (1983) сообщили о случае отравления 8-дневной девочки, которой вместо раствора глюкозы дали выпить 60 мл 5% раствора борной кислоты. Отравления могут возникнуть и при обработке раствором борной кислоты сосков матери перед кормлением (без последующего их обмывания) или сосок. Так, К. O'Sullivan, M. Taylor (1983) сообщили о 7 случаях отравления борной кислотой детей в возрасте 6—16 недель после употребления в течение 4 недель сосок-пустышек, обработанных ее раствором.

В литературе постоянно встречаются сообщения о случайных отравлениях детей борной кислотой. Некоторые авторы относят ее к средствам бытовой химии (Bgaini A. et al., 1982).

Чаще отравления возникают при нанесении борной кислоты в виде растворов или присыпок на поврежденную ожогом или опрелостью кожу ребенка. Кожа детей раннего возраста легко проницаема, особенно в очагах мацерации, поэтому через нее очень быстро может проникнуть любое вещество, в том числе и борная кислота. Нанесение борной кислоты на обожженную по-

верхность опасно в любом возрасте, так как при ожоговой болезни обычно нарушена выделительная функция почек, что способствует задержке кислоты в организме и повышает ее токсичность.

Всасывание с кожной поверхности зависит от качества препарата. Это проанализировано в наблюдении *in vitro* J. Jansen с соавт. (1984). Они определяли освобождение борной кислоты из разных ее препаратов при диализе через полупроницаемую мембрану в воду или в буферные растворы с pH 2,5 и 9,6. Ими показано, что из гелей, содержащих высокое количество воды (до 87%), борная кислота очень легко освобождается — до 69% за 1 ч и полностью — за 24 ч. Из масляных же препаратов, либо содержащих воду, либо содержащих ее в небольших количествах, освобождение происходит очень медленно — всего 1—5% за 24 ч. Из некоторых масляных препаратов, содержащих 26—28% воды, освобождение борной кислоты за 24 ч составляет примерно 16%. Для масляных эмульсий величина pH диализирующих растворов не имела значения.

Поскольку в разных странах применяют для местного использования неодинакового качества препараты борной кислоты (Jansen J. et al., 1984), то и оценка токсичности этих препаратов неодинакова.

У нас решением фармакологического Комитета СССР от 22.12.86 запрещено применение любых препаратов борной кислоты у детей, особенно у новорожденных.

Токсикокинетика

При приеме через рот борная кислота быстро всасывается. Так, J. Jansen с соавт. (1984) проанализировали ее всасывание из желудочно-кишечного тракта у взрослых добровольцев. Они принимали борную кислоту внутрь в виде водного раствора (в дозе 750 мг, примерно 20 мг/кг) или в виде водных эмульсий в максимально возможном количестве (740—1400 мг

кислоты). Авторы показали, что борная кислота быстро всасывается (из эмульсий с некоторой задержкой, так как необходимо время для ее освобождения из препарата) и быстро выводится с мочой, в первые сутки 92—93% принятой дозы. Ни у одного из 6 добровольцев не отмечено нежелательных эффектов от названных доз. Но это наблюдение выполнено на взрослых здо-

ровых людях с нормально функционирующими почками.

Прием массивной дозы (однократно) или повторное поступление небольших количеств борной кислоты у ребенка также сопровождается сначала выведением какого-то количества, но не удаленная часть препарата, остающаяся в организме, быстро уходит в ткани, особенно в кости (до 80%). В печени, почках, мозгу обнаруживают всего около 1% ее массы в организме, но этого достаточно для нарушений их функций. Есть сведения о том, что борная кислота способна длительное время задерживаться в мозге и в печени (Goldfrank L., 1994). В крови обычно ее содержание невелико. Борную кислоту обнаруживают в секрете всех сецернирующих желез, в желчном пузыре, в тонком отделе кишечника (здесь происходит ее секреция), в толстом отделе кишечника концентрация борной кислоты мала, там она ретендируется. Задержавшаяся в тканях борная кислота выводится из организма очень медленно, что затрудняет лечение отравившихся ею.

По данным R. Stolpmann и J. Normann (1975), опасной для жизни людей является доза борной кислоты 15—20 г. Летальный исход от такой дозы у детей возникал в 59,8% случаев, а у взрослых — в 39,7%. Однократный прием ее ребенком в дозе 500 мг/кг часто заканчивается смертельным исходом.

При попадании на слизистую оболочку желудка и кишечника борная кислота вызывает их раздражение. В результате возникают рвота и понос, нередко с кровью. Что касается резорбтивных эффектов, то они до сих пор остаются мало понятными. Есть сведения, что борная кислота нарушает усвоение рибофлавина печенью и его способность связываться с белками плазмы кро-

ви. При приеме токсичной дозы борной кислоты внутрь признаки интоксикации у ребенка обычно появляются через 0,5—48 ч; при нанесении на кожу — в интервале от 1 суток до 3 месяцев. Симптомы в этом случае появляются исподволь, замаскированные картиной основного заболевания кожи, и отравление обычно диагностируют слишком поздно.

Быстрое перераспределение и чрезвычайно медленное выведение борной кислоты из тканей и организма делают бесполезными попытки как определения токсической ее концентрации в крови, так и использования методов количественного анализа для прогноза лечения. Так, в одних случаях наблюдали смертельный исход отравления при концентрации борной кислоты в сыворотке крови 5 мг% (5 мкг/мл), а в других — симптомов отравления почти не было при ее концентрации 12,6 мг% (126 мкг/мл).

Большинство авторов сходятся во мнении, что являются смертельными:

2—3 г борной кислоты для новорожденных;

5—6 г для детей младшего возраста;

15—20 г для взрослых людей.

Токсическими концентрациями в крови считают 4 мкг/мл.

Летальными концентрациями являются 50—100 мкг/мл.

Патогенез

ви, что приводит к его повышенному выведению из организма. Введение животным больших доз рибофлавина уменьшает токсические эффекты борной кислоты (Roe D. et al., 1972). Изложенное служит поводом к применению больших доз рибофлавина при лечении отравлений борной кислотой, хотя у клинических токсикологов оценки такого способа лечения пока нет.

Клиническая картина интоксикации

Независимо от пути поступления борной кислоты в организм начальными симптомами токсикогенной фазы являются нарушения функции желудочно-кишечного тракта: боли в животе, рвота (часто кровавая), диарея (часто с зеленой окраской стула), сопровождающиеся развитием метаболического ацидоза и дегидратации. В это же время происходят изменения кожи, прежде всего на ладонях и подошвах: покраснение с макуло-папулезными, уртикарными или скarlaиноподобными одиночными элементами сыпи, эксфолиации; в области кожных складок — эритема. Появляются признаки поражения ЦНС: психомоторное возбуждение, симптомы

раздражения оболочек мозга, судороги, коллапс и нарушения дыхания.

В соматогенную фазу отмечают тяжелые нарушения функции почек: альбуминурия, цилиндрурия, олигурия, анурия; из-за нарушения образования почечного эритропоэтина присоединяется гипохромная анемия. К наиболее поздним признакам интоксикации относятся: повреждения кожных покровов в результате слущивания эпидермиса, отек в области губ, щек и гениталий.

Патологоанатомические изменения при отравлении борной кислотой скудны и нетипичны. Головной мозг, легкие, печень и почки отечны.

Иногда некроз почечных канальцев с незначительными изменениями в клубочках. В селезенке небольшие участки некрозов и гиперплазии.

Дифференциальная диагностика

Обычно диагноз отравления борной кислотой выясняется из анамнеза, однако встречаются ситуации, когда дети поступают в стационар поздно, и тогда возникают большие сложности, так как специфических и патогномоничных симптомов при отравлении этим соединением не описано. В основном, дифференциальный диагноз у детей проводят с:

- инфекционными болезнями;
- острыми желудочно-кишечными инфекциями (особенно их гипертоксическими формами);
- менингококковой инфекцией (особенно при наличии менингеальных симптомов, встречающихся у новорожденных);
- псевдотуберкулезом (с симптомом «перчаток», «капюшона», особенно если в процесс вовлечены слизистые оболочки);
- стрептококковой инфекцией (скарлатиной);
- эпидермальным некролизом (при выраженном поражении кожи);
- инфарктом миокарда (при поздних осложнениях).

При острых желудочно-кишечных инфекциях, вызываемых патогенными кишечными бактериями (шигеллами, сальмонеллами, патогенными штаммами ишерихий и условно патогенной вирусно-бактериальной флорой), имеет значение инкубационный период (дизентерия от 1 до 7 дней; коли-инфекция от 2 до 3 дней; сальмонеллез от нескольких часов до 5—7 суток; брюшной тиф от 3 до 14 дней; стафилококк от 2 до 6 ч); преимущественность поражения какого-либо отдела ЖКТ с проявлениями гастрита, энтерита, гастроэнтероколита (сальмонеллез); наличие гноя и зеленой окраски стула (дизентерия, сальмонеллез), крови (коли-инфекция), тенезмов (дизентерия); быстрой динамикой клинической картины при гипертоксических формах заболевания, которые приводят к инфекционно-токсическому шоку, параллелизм токсикоза и эксикоза, гипертермия с характерной динамикой кривой температуры (брюшной тиф).

Таким образом, основными симптомами интоксикации являются нарушения ЖКТ, поражение кожных покровов и нейротоксическое повреждение ЦНС.

В постановке диагноза большую роль играет тщательный эпиданамнез, лабораторная и серологическая диагностика и химико-токсикологический анализ мочи.

При менингококковой инфекции инкубационный период длится от 2 до 10 дней, инфекция чаще всего развивается с назофарингита, при менингококкцемии сыпь характерная (геморрагическая, в виде крупных поверхностных некрозов), наблюдается поражение суставов, глаз (увеиты, паноптальмиты).

Псевдотуберкулез имеет длительный инкубационный период (от 3 до 14 дней), острое начало заболевания, боль при глотании, чувство саднения в горле, рвота, боли в животе, гиперемия лица, сыпь, особенно на гиперемизованном фоне (симптом «капюшона», «перчаток») и энтерит, характерные также для отравления борной кислотой, могут быть причиной неправильной постановки диагноза.

Разрешение сыпи происходит на 3—7 день. При псевдотуберкулезе характерными признаками являются боли в суставах, увеличение размеров селезенки и печени, положительный симптом Падалки. Особые трудности в диагностике представляет абдоминальный синдром среднетяжелой формы. Следует помнить, что при развитии симптома «перчаток» зона покраснения кожи очерчена. Решающую роль в диагностике играют бактериологические исследования. Важно проводить контроль суточного диуреза.

При скарлатине инкубационный период составляет от 2 до 7 дней. Сыпь неравномерная с «насыщением» в окололоктевых сгибах, подмышечных впадинах, выраженная ангина: «пылающий зев», «малиновый язык», увеличение лимфатических узлов.

При инфаркте миокарда имеет значение ЭКГ-диагностика, анализ ферментов цитолиза.

При эпидермальном некролизе (синдроме Лайелла) возникает некротическая отслойка кожи.

Лечение

При остром пероральном отравлении следует немедленно промыть желудок водой, изотоническим раствором натрия хлорида, 2% раствором натрия гидрокарбоната с добавлением 5% раствора маннитола, можно молоком, рео-

полиглюкином. Натрия гидрокарбонат стабилизирует комплексы борной кислоты с маннитолом, способствуя ее удалению.

Вслед за промыванием — введение осмотического слабительного маннитола, способствующего

шего секрети борной кислоты в просвет кишки. При тяжелом отравлении можно произвести высасывание содержимого из желудка, лаваж кишечника.

При любом способе поступления борной кислоты в организм необходимо как можно раньше увеличить ее выведение почками либо форсированным диурезом, либо перитонеальным диализом, либо гемодиализом. Хорошо сочетать форсированный диурез с перитонеальным диализом. Назначение осмотических мочегонных (маннитола) не только ускоряет выведение борной кислоты, но и предотвращает ее нефротоксическое действие. Маннитол (и сорбитол), а также инвертированный сахар, фруктоза (но не глюкоза!) могут образовывать довольно прочные комплексы с борной кислотой, выводимые с мочой. Для профилактики ацидоза производят вливания 4% раствора натрия гидрокарбоната, корректируя кислотно-основное состояние крови (см. I том).

Учитывая способность рибофлавина уменьшать тяжесть отравления борной кислотой, желателен ввод его больному в виде рибофлавина мононуклеотида в повышенных количествах (10 мг/кг в сутки), не дожидаясь появления клинических признаков отравления.

Первые признаки развития острой почечной недостаточности безусловно служат показанием к применению методов внепочечного очищения. Однако начальные признаки олигурии можно попытаться преодолеть назначением лазикса и маннитола, пока к тому не возникнут серьезные противопоказания. Наиболее эффективен бикар-

бонатный гемодиализ, который значительно увеличивает элиминацию борной кислоты. Перитонеальный диализ также проводят до надежного восстановления диуреза. Эффективность метода может быть повышена добавлением к диализующему раствору натрия гидрокарбоната (2,0 г на 1 л) и 3% раствора альбумина.

При нормальной работе почек форсированный диурез продолжают до тех пор, пока в моче не останутся крайне малые количества борной кислоты. Заменное переливание крови лишено смысла, так как борная кислота не только присутствует в крови и содраната, но и в очень малых количествах.

Если отравления возникают в результате проникновения борной кислоты через поврежденную поверхность кожи или вследствие ее длительного поступления через рот, то лечение обычно начинается с большим опозданием, и применения самых энергичных мер, включая форсированный диурез, перитонеальный диализ и пр., значительно менее эффективны.

Если известно количество проглоченного яда, можно воспользоваться рекомендациями (T. Litowitz, 1990):

— детям до 30 кг веса при приеме от 200 мг/кг до 400 мг/кг следует промыть желудок и назначить обильное питье; при приеме более 400 мг/кг следует назначить форсированный диурез;

— детям более 30 кг веса при приеме до 6 г яда назначают обильное питье и наблюдают; при приеме от 6 до 12 г яда проводят форсированный диурез.

Характеристика токсикогенной и соматогенной фаз, на которые следует обратить внимание

Токсикогенная фаза

1. При внешнем осмотре ребенка с классическими признаками отравления (нарушения ЖКТ, генерализованная краснота, поражение ЦНС) собрать анамнез, эпиданамнез; вещественные доказательства и биосреды послать на химико-токсикологическое, бактериологическое и серологическое исследования.

2. Необходимо помнить, что проведение энтеросорбции не эффективно (30 г активированного угля поглощает всего 38 мг от 1 г яда!).

3. При развитии осложнений (коллапса, судорожного синдрома) проводить стандартную терапию.

Соматогенная фаза Лечение олигурии.

3.6. Отравление перекисью водорода

Общие положения

Перекись водорода может быть в концентрированной форме (пергидроль — 27—31% раствор) и в форме разведенного (3%) раствора, гидроперит содержит перекись водорода с мочевиной.

Для обработки медицинской аппаратуры применяют 6% раствор перекиси водорода.

Она также входит в некоторые виды паст для отбеливания зубной эмали.

Повреждающее действие перекиси водорода также может возникать при обработке ран, особенно колото-резаных, после укусов животных, когда H_2O_2 вводят под давлением при интраоперационной обработке.

Механизм токсического действия

Обычно отравление препаратами перекиси водорода возникает при приеме их через рот. При ее соприкосновении с тканями происходит освобождение атомарного кислорода, являющегося сильным окислителем. Он повреждает слизистые оболочки полости рта, пищевода, реже желудка. Большие дозы вызывают глубокие повреждения подслизистого и мышечного слоев, находящихся в них сосудов. Пузырьки образовавшегося кислорода могут попасть в кровеносное русло, приводя к возникновению эмболий разной локализации (см. схему 8), в том числе и в мозговой ткани. Поэтому у больного могут быть очаговые неврологические симптомы, например, угнетение структур продолговатого мозга, регулирующих дыхание. При стандартных условиях

(нормальном атмосферном давлении и комнатной температуре) из 1 мл 3% раствора H_2O_2 образуется 10 мл кислорода, который при резорбции в кровь может создавать условия для возникновения газовых эмболов; соответственно, чем выше концентрация принятой перекиси, тем больше риск эмболизации.

Вследствие внезапной ишемии возникают гипоксия клеток органа, разрушение его структуры, выделение аутокоидов и возникает локальный артериолоспазм. Это приводит к быстро (или мгновенно) наступающей функциональной недостаточности эмболизированного органа. Площадь «выключения» зависит от структурно-функциональной организации органа, соответственной будет и мера его повреждения.

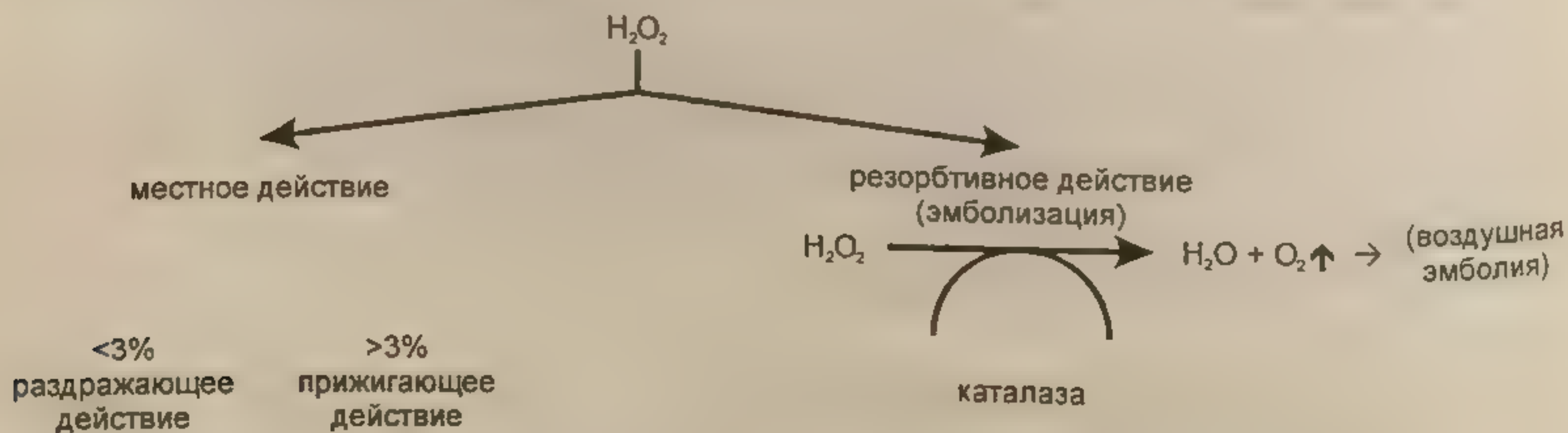


Схема 8. Механизм токсического действия перекиси водорода.

Клиническая картина

Картина отравления зависит от концентрации выпитого яда. Прием растворов слабой концентрации сопровождается тошнотой, рвотой, чувством распирания в желудке. Растворы высокой концентрации вызывают сильную боль в ротовой полости, эпигастрии, ожог по типу колликвационного некроза.

Слизистая рта белесого цвета, кожу вокруг ротовой полости жжет, она как бы «присыпана» белой пудрой.

При приеме концентрированных растворов и развитии эмболии клиника обусловлена локализа-

цией эмбола: в сосудах мозга, правом желудочке, средостении, легких (ТЭЛА*) или в портальной системе с соответствующим этой локализации и объему газа симптомокомплексом (Christensen D. W. et al., 1992). При ТЭЛА имеет место страх, боли в груди, чувство нехватки воздуха, шумное дыхание, кашель, акцент 2-го тона на легочной артерии и острый цианоз, иногда захватывающий только верхнюю половину тела, коллапс и потеря сознания. Попадание газа в сосуды мозга вызывает развитие поражений, соответствующих топике (см. том I, «Поражение нервной системы»)

Лабораторные и функциональные исследования

Включают клинические анализы крови и мочи, ФГС, для установления степени повреждения желудка, ЭКГ (признаки ишемии миокарда), рентгенографию органов живота, грудной клетки (обеднение сосудистого рисунка), при

неврологических нарушениях по возможности СТ головы. Мониторное наблюдение больных в коме (кардиомонитор, пульсоксиметрия, коагулография при коагулопатии)

Принципы лечения

1. Стабилизация состояния больного, базовая сердечно-легочная реанимация при прекращении кровообращения.

2. Проведение гипербаротерапии при осложнении отравления эмболией.

3. Лечение системных осложнений при эмболии: сосудов легких (ТЭЛА): взрослым и старшим подросткам — гепарин, 10—15 тыс. ЕД в центральную вену или антагонисты серотонина (кетансерин); эуфиллин 240 мг внутривенно — при брадиаритмии, преднизолон 60—120 мг, аэрозоль бета-адреномиметиков, при выраженной артериальной гипотензии реополиглюкин 400,0 мл внутривенно капельно, норадреналин 4 мг в — 400,0 5% раствора глюкозы внутривенно со скоростью 2 мкг/мин до стабильного уровня АД;

сосудов мозга взрослым и старшим подросткам артериовенозные вазодилататоры: кавинтон 2 мл в — 400,0 5% раствора глюкозы внутривенно капельно, или сермион 4 мг в — 250 мл 0,9% раствора NaCl;

4. При коагулопатии взрослым и старшим подросткам гепарин по 10 тыс. ЕД через 4—6 ч под контролем свертывания крови.

5. Купирование возбуждения и проведение обезболивания (нейролептанальгезия: фентанил 0,005% — 1,0 мл + дроперидол 0,25% — 1,0 мл; кетопрофен 200—300 мг внутривенно)

6. Удаление яда из желудка (энтеросорбцию не проводят, промывают только через зонд).

7. Лечение ожога органов ЖКТ (см. главу 3.1).

* Тромбоэмболия легочной артерии.

3.7. Отравления калия перманганатом

Общие положения

В детской практике нередко встречаются с острыми отравлениями калия перманганатом. Они возникают либо в результате случайного проглатывания небрежно хранимого лекарства, либо в результате ошибочного приема вместо другого препарата, например животного угля. Наиболее тяжело протекают отравления кри-

сталлическим калия перманганатом. Описаны случаи гибели детей при приеме внутрь приблизительно 3,0 г. Смертельная доза калия перманганата для взрослых при приеме внутрь — 0,3—0,5 г/кг веса. Имеются единичные сообщения и о хронических отравлениях детей — при купании их в крепких растворах калия перманганата.

Клиническая картина и патогенез отравления

Калия перманганат — очень сильный окислитель, в организме при соприкосновении с тканями он расщепляется до двуокиси марганца (MnO_2), едкой щелочи (KOH) и атомарного кислорода (O). Атомарный кислород и едкая щелочь являются основными повреждающими агентами, вызывающими химический ожог тканей. Прижигающим действием перманганата калия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и обусловлены начальные симптомы отравления: болезненность при глотании, повышенная саливация, боли в подложечной области, рвота с прожилками или даже со сгустками крови, кровавые поносы.

Точечные ожоги от кристаллов перманганата калия можно видеть на коже лица, шеи, рук и груди отравленных детей. Слизистые оболочки губ, языка, глотки, гортани буро-фиолетовой окраски, отечны, с кровоочащающими эрозиями. В складках слизистой полости рта нередко обнаруживают кристаллы перманганата калия. При тяжелых ожогах развивается отек гортани, возникает резкое сужение голосовой щели, ведущее к асфиксии. Это требует немедленной трахеотомии. Нередко в результате ожога слизистых оболочек наблюдается шок.

Резорбтивные эффекты калия перманганата изучены недостаточно полно. Марганец всасывается в верхних отделах тонкого кишечника. Содержание марганца в крови при этом увеличивается лишь в течение первого часа, а далее быстро возвращается к норме, так как он поступает в ткани и задерживается в них. Повышение содержания марганца в центральной нервной системе, печени, почках, сердце и лег-

ких может приводить к нарушению функций названных органов. Описаны случаи возникновения двигательного возбуждения и судорог как ранних проявлений поражения центральной нервной системы. Несомненно, имеет значение и поступление больших количеств ионов калия. Отравления перманганатом калия нередко сопровождаются признаками сердечно-сосудистой недостаточности, возникновение которой связывают не только с токсическим воздействием марганца на миокард, но и с возникающей гиперкалиемией.

Отравления калия перманганатом сопровождаются метгемоглобинемией, являющейся следствием окисления железа в гемоглобине. Это усугубляет явления гипоксии и сердечно-сосудистой недостаточности.

Нарушение функции центральной нервной системы, сердца, а также асфиксия в результате отека гортани, кровотечения из поврежденных участков слизистых оболочек являются причинами летальных исходов в острый период отравления.

Для клинической картины отравления в подострый период характерны почечно-печеночная недостаточность, нарушение функции сердца, легких и центральной нервной системы. Именно в этот период возникают такие осложнения, как токсический гепатит и нарушение выделительной функции почек.

Присоединение вторичной инфекции и возникновение пневмоний, флегмон, абсцессов еще более отягощают состояние больных и нередко являются непосредственной причиной гибели в этот период.

На вскрытии погибших от острого отравления калия перманганатом определяют химический ожог слизистых и подслизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, дистрофические изменения в печени, почках, сердце и центральной нервной системе, а также изменения, возникающие в результате присоединения вторичной инфекции.

Содержание марганца в почках, легких, сердце и центральной нервной системе несколько превышает норму. Наибольшее его количество обнаруживают в печени и в прямой кишке, что, по-видимому, связано с выделением марганца из организма преимущественно кишечником.

Хронические отравления детей наблюдаются при купании их в крепких растворах калия перманганата. На коже таких детей обнаруживают воспалительные очаги с черными пятнышками. При гистологическом исследовании пораженных участков выявлены процессы экссудации и некроза эпителия, небольшие периваскулярные кровоизлияния. (Н. Brugsch, 1956) приводит случай хронического отравления двухмесячного ребенка, которого мать в течение 3 недель купала в концентрированных растворах калия перманганата. Ребенок погиб вследствие тяжелых повреждений внутренних органов. На коже погибшего ребенка наблюдали обширные поражения в форме пластинчатого шелушения с глубокими трещинами.

Лечение

Для удаления невсосавшегося яда и уменьшения его прижигающего действия на ткани следует произвести промывание желудка, пищевода и полости рта либо смесью перекиси водорода и уксусной кислоты (Попов Н. Д., 1957), либо раствором аскорбиновой кислоты (Кагарлицкий А. Я. и др., 1975). Промывание производится до тех пор, пока не будет выделяться бесцветная жидкость. В первом случае используемая смесь (на 2 л теплой воды добавляют полстакана 3% раствора перекиси водорода и стакан 3% раствора уксусной кислоты) предупреждает образование едкой щелочи и атомарного кислорода, образующихся при соприкосновении перманганата калия с тканями.

Ввиду того, что калия перманганат очень сильно адсорбируется тканями и плохо удаляется простым промыванием, слизистые оболочки полости рта, десен и языка следует дополнительно протереть салфеткой, смоченной смесью 3% раствора перекиси водорода и 3% раствора уксусной кислоты в соотношении 1:1. Однако обработка полости рта перекисью водорода и уксусной кислотой у детей младшего возраста часто вызывает бурную реакцию протеста вследствие образования пены и специфического резкого запаха уксусной кислоты.

Весьма эффективным средством является аскорбиновая кислота. При взаимодействии перманганата калия с ней образуется 2,3-дикетогулоновая кислота — нестойкое и нетоксическое соединение, которое распадается на ряд индифферентных веществ и выводится из организма.

Обработка полости рта производится тампоном, смоченным в 1% растворе аскорбиновой кислоты. После 2—3-кратной обработки слизистой рта принимает обычный цвет, а через несколько часов исчезает и отек. Эта процедура не вызывает эмоциональной реакции у детей. Про-

мывание желудка производится 0,5—1% раствором аскорбиновой кислоты, после промывания рекомендуют ввести активированный уголь, а затем, в течение получаса, давать ребенку пить чайными ложками тот же раствор аскорбиновой кислоты в количестве 50—100 мл.

По наблюдениям авторов этого метода (Кагарлицкий А. Я. и др., 1975), аскорбиновая кислота более эффективное средство, чем смесь перекиси водорода и уксусной кислоты. При этом они ни разу не наблюдали серьезных осложнений.

Для удаления всосавшегося марганца и уменьшения его токсического действия на ткани у взрослых, особенно при хронических формах отравления, используют тетацин-кальций, связывающий марганец, находящийся в плазме крови и тканях, и удаляющий его из организма с мочой. Этот препарат широко используют у детей при отравлениях другими металлами, по-видимому, при отравлениях марганцем его применение также целесообразно.

При тяжелых отравлениях применяют форсирование диуреза, заменное переливание крови, диализ.

При явлениях шока и сердечно-сосудистой недостаточности производят вливание плазмы, крови или плазмозамещающей жидкости, при необходимости вводят глюкокортикоиды, норадреналин и другие средства, поддерживающие артериальное давление и деятельность сердца.

Необходимо назначить анальгетики (предпочтительно промедол) и питье, содержащее 0,5% раствор новокаина.

При судорогах вводят оксибутират натрия, барбитураты короткого действия, например тиопентал, и др.

Для профилактики кровотечений больные получают викасол, препараты кальция. При значи-

тельных кровопотерях производят повторные переливания крови или кровезамещающих жидкостей.

При отеке гортани на область шеи следует назначить тепло или проводить ингаляции аэрозолей, содержащих гидрокарбонат натрия, эфедрин, новокаин и пенициллин. При возникновении асфиксии прибегают к немедленной трахеотомии. При резком цианозе, обусловленном избыточным образованием метгемоглобина, вводят метиленовый синий. При нарушении функции печени и выделительной функции почек необходимо экстренное вмешательство для предупреждения таких тяжелых осложнений, как токсический гепатит и анурия.

Для профилактики вторичной инфекции следует как можно раньше назначить антибиотики (но не сульфаниламиды, так как они способствуют развитию метгемоглобинемии).

Внутри для обволакивания воспаленной слизистой оболочки и для питания больного необходимо назначить слизистые отвары, растительные масла, сырые яйца и пр. Питание больного должно быть щадящим, но калорийным. Дополнительно проводится витаминотерапия: обязательно бромид тиамина, цианкобаламин, аскорбиновая кислота и ацетат ретинола, ускоряющие процессы эпителизации.

Кагарли
у дет
Локтион
Голд
Михов Х
Цветков
корти
наци
Bosio M
favor
V. 35
Christen
Crit.
Dabadie
chez
Jansen
emu
Moore V
№ 4
O'Sullivan
№ 9
Rauber-
gas
Stolpm
1975
Vitkun
of
P. 3
Wasser

Список основной литературы к главе 3

- Кагарлицкий А. Д., Снегач В. Ф., Джунусов Э. Д. К лечению острых отравлений перманганатом калия у детей. // Здоровоохр. Киргизии. - 1975, № 2, с. 47—48
- Локтионов С. И. Отравления ядохимикатами // Неотложная помощь при острых отравлениях/ Ред. С. Н. Голиков. М.: Медицина, 1977, с. 310
- Михов Х. Отравления у детей. М.: Медицина, 1985, 222 с
- Цветков Э. А., Неженцев М. В. Лечение ожогов пищевода у детей комбинированным применением глюкокортикоидов и цинком сульфатом (Методические рекомендации) // МЗ РСФСР. Гл. упр. НИИ и координации научн. исследованиями. — Л., 1983.
- Bosio M., Bertolncini L. Intossicazione acuta neonatale da acido bórico. Descrizione di un caso ed evoluzione favorevole con trattamento dialettico peritoneale e revisione della letteratura // Minerva pediatrica. — 1983 — V. 35. — № 20. — P. 1021—1025.
- Christensen D. W., Faught W. E., Black R. E. Fatal oxygen embolization after hydrogen peroxide ingestion // Crit. Care Med. 1992, v. 20, p. 543—544
- Dabadie A., Roussey M., Oummal M., Belremicus P., Fremont B., Babut J. Ingestion accidentelle de caustiques chez l'enfant. A propos de 100 observations // Arch. franc. Pediatr. — 1989. — V. 46. — № 3. — P. 217—222
- Jansen J., Schou J., Aggerbeck B. Gastro-intestinal absorption and in vitro release of boric acid from water-emulsifying ointments // Int. Pharm. J. — 1987. — V. 22. — № 1. — P. 49—53
- Moore W. Caustic ingestions. Pathophysiology, diagnosis, and treatment // Clin. Pediatr. — 1986 — V. 25 — № 4. — P. 192—196.
- O'Sullivan K., Taylor M. Chronic boric acid poisoning in infants // Arch. Dis. Child. — 1983. — V. 58, — № 9. — P. 737—739.
- Rauber-Luthy C., Meier-Abt P., Kupferschmidt H. No benefit of corticosteroid therapy in acute esophageal and gastric caustic lesions (abstr., 44). 18 Intern. Congress of EAPPT, Zurich, 1998.
- Stolpmann R., Hopmann G. Hämodialysbehandlung einer akuten Borsäurevergiftung // Dtsch. med. Wschr. — 1975. — B. 100. — S. 899—901.
- Vitkun S., Smith R., French E., Edwards W., Watkins N. Heinz body hemolytic anemia in newborns and failure of laboratory studies to implicate a phenolic disinfectant // Pediatrics — 1983 — V. 71 — № 3 — P. 352—358.
- Wasserman Y., Ginsburg C. Caustic substance injuries // J. Pediatrics. — 1985. — V. 107 — № 2. — P. 169—174

4. ОТРАВЛЕНИЯ МЕТАЛЛАМИ И МЫШЬЯКОМ

4.1. Отравление препаратами ртути

Хлорид ртути, дихлорид ртути (сулема), амидохлорид ртути, хлормеродрин—промеран

Общие положения

Органическая и неорганическая ртуть, широко используемая в домашнем хозяйстве, медицине, сельском хозяйстве и в промышленности, нередко становится причиной острых и хронических отравлений у детей. Увеличение частоты отравлений ею во всем мире связано с загрязнением биосферы отходами производств, использующих ртуть, а также с широким применением пестицидов. Отравления возникают при употреблении муки, приготовленной из обработанных солями ртути зерен, гороха, подсолнечника, а также фруктов, зараженной рыбы, мяса. Возможна внутриутробная интоксикация, а также интоксикация через молоко матери.

Отравления могут быть вызваны и применением лекарственных препаратов: хлорид ртути — входит в состав некоторых кремов для кожи в качестве антисептика; двуххлористая ртуть (сулема) — прежде использовалась в качестве антисептика; амидохлорид ртути — содержится в белой ртутной мази. Токсичными являются и ртутные мочегонные, в связи с чем они почти не применяются на практике. Ртутное мочегонное хлормеродрин (промеран) используется при рентгенографическом сканировании почек и мозга. При патологии почек токсичность этих препаратов резко возрастает.

Токсикокинетика

Ртуть в составе лекарственных препаратов или химических соединений может поступать в организм через кожу, легкие и желудочно-кишечный тракт. Высокие концентрации в плазме крови обнаруживаются при вдыхании паров ртути. Из желудочно-кишечного тракта хорошо всасываются соли ртути. Через неповрежденную кожу всасывание весьма незначительно (однако при длительном использовании ртутной мази возможно хроническое отравление). Элементарная ртуть из ЖКТ практически не всасывается (0,1%).

В крови ртуть частично связывается с белками и форменными элементами крови, из нее попадает в различные органы и ткани. При этом органические соединения ртути, благодаря высокой липидорастворимости, легко проникают через гисто-гематические барьеры, в

том числе через гемато-энцефалический барьер в мозг, через плаценту в организм плода.

Неорганические соединения поступают в организм медленнее и быстрее выводятся. Соединения ртути депонируются в печени, почках, ЦНС, сердце, кишечнике, в щитовидной железе. Наиболее долго ртуть задерживается в ЦНС и в печени. В тканях может происходить переход органических соединений в неорганические и при этом проявляться токсическое действие. Выводится ртуть в основном почками и желудочно-кишечным трактом. При выведении ртути почками происходит их повреждение. Период полувыведения метилртути 72—75 дней, неорганических соединений — 42 дня. Выводятся препараты ртути также слюнными и молочными железами, но медленно (Бельгова И. Н., 1977).

Механизм токсического действия

Ионы ртути, связываясь с сульфгидрильными группами белков клеточных мембран и ферментов, блокируют окислительные процессы, снижают содержание в клетках РНК, нарушают синтез белка на различных стадиях. При

этом снижается активность цитохромов, нарушается тканевое дыхание, в результате возникают некротические процессы в тканях (почечные канальцы, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, ЦНС, ткани плода).

Клиническая картина острого отравления

Зависит от соединения ртути, от пути его поступления в организм и от количества всосавшейся ртути.

При приеме препаратов ртути внутрь возникают тяжелые желудочно-кишечные расстройства: чувство жжения пищевода, желудка, рвота, часто с кровью, боль в животе, диарея. В тяжелых случаях возникает дегидратация, гиповолемия, которая может привести к развитию шока. В последующие 2—3 дня возникает тяжелое повреждение почек с протеинурией, гематурией, олигурией вплоть до полной анурии и уремии. В связи со рвотой, диареей и голоданием возникают гипохлоремия и ацидоз. В последующие дни появляются стоматит и гингивит, характерные для отравления ртутью. При своевременной начатой и рациональной терапии период олигурии и анурии может смениться полиурией, которая продолжается 2—3 недели. Постепенно диурез нормализуется, но вос-

становление функции почек происходит медленно.

Если отравление произошло парами ртути (ингаляционный путь), на первый план выходят симптомы поражения верхних дыхательных путей, бронхов. Возникает кашель, одышка, цианоз, повышается температура тела. Через несколько часов развивается тяжелая пневмония, которая может осложниться отеком легких. Одновременно появляются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос) и ЦНС (вялость, сонливость, речь становится смазанной, затрудненной, снижается острота зрения, слуха, нарушается периферическое кровообращение).

При попадании ртути через кожу (отравление ртутными мазями) характерен токсический дерматит (мелкоточечная папулезно-петехиальная, часто сливная зудящая сыпь в местах втирания мази, расчесы, фолликулиты, лихорадка до 40°C).

Клиническая картина хронических отравлений ртутью

Проявляется такими клиническими состояниями, как акродиния и болезнь Минамата.

Акродиния (по-гречески «больные конечности») — у детей грудного и раннего возраста обычно представляет собой синдром хронического отравления ртутью, клиническая картина которого складывается из необычных, но характерных симптомов.

Отравление происходит при повторном контакте с ртутью или употреблении содержащих ртуть веществ: масляные краски, обои, противоглистные средства, краски для волос, пищевые продукты. Ребенок становится беспокойным, перестает интересоваться играми. Кончики пальцев рук и ног, кончик носа становятся темно-розового цвета с участками ишемии и цианоза. Увеличиваются потовые железы, что сопровождается профузной потливостью. В результате присоединения инфекции возможно развитие тяжелой пиодермии. Пальцы рук и ног становятся отечными, характерен постоянный зуд с мучительными болями в руках и ногах. Возможно выпадение волос, ногтей, десквамация эпителия на подошвенных и ладонных поверхностях. Появляется фотофобия без признаков местного воспаления. Ребенок принимает необычные положения в связи с мышечной гипотонией и слабостью связочного аппарата. В крайних тяжелых случаях выпадают зубы и некротизируются кости челюстей. Саливация усилена. Изменения в крови и спинномозговой жид-

кости не обнаруживают. При развитии нефротического синдрома может появиться протеинурия.

При внутриутробной интоксикации дети рождаются ослабленные, часто недоношенные, отмечается отсталость умственного и физического развития, микроцефалия, гидроцефалия, энцефалопатия.

Болезнь Минамата относится к разновидностям отравлений детей и взрослых отходами промышленных предприятий, в которых содержалась метиловая ртуть. Соединения ртути поступают в организм при употреблении зараженной рыбы, крабов и устриц. У беременных, потреблявших зараженную рыбу, метиловая ртуть, проходя через плаценту, вызывала врожденную болезнь Минамата. Плод более чувствителен к метиловой ртути, чем беременная или грудной ребенок.

К основным симптомам у детей относится нарушение координации движений рук, походки и речи. Нарушаются процессы жевания и глотания, четкость зрения, чувствительность в руках и ногах. В тяжелых случаях появляются непроизвольные движения и тремор, нарушается сознание, присоединяются судороги, ригидность мышц, нарушаются слух и зрение. При врожденной форме заболевания отстает физическое развитие ребенка, у него появляются патологические движения, заметно нарушено умственное развитие (Takeuchi T., 1966; Jaffe K. et al., 1983).

Лечение

Направлено на обезвреживание ртути и ускорение выведения ее из организма.

При желудочно-кишечном пути поступления яда — необходимо вызвать рвоту; для этого назначают гипертонический раствор хлорида натрия, после чего ребенку дают выпить некипяченое молоко или яичный белок. Далее промывание желудка целесообразно проводить раствором унитиола (к дистиллированной воде для промывания желудка добавляют 1—2 ампулы антидота), по окончании промывания в желудок через зонд вводят слабительное. Наиболее подходящим антидотом считается унитиол. Ампулы, содержащие 250 мг в 5 мл, используют для подкожного и внутривенного введения по следующей схеме:

- 2 дня по 3 мг/кг через каждые 4 ч;
- 3 дня по 3 мг/кг через каждые 6 ч;
- 10 дней по 3 мг/кг через каждые 12 ч.

С успехом можно применять и D-пеницилламин перорально или в виде инъекций в дозах, указанных в разделе о свинцовых отравлениях.

Устранение гиповолемии и регидратация являются мерами по предупреждению шока. В состав инфузионной программы входят изотони-

ческий раствор натрия хлорида, раствор глюкозы с добавлением солей калия и натрия гидрокарбоната.

При тяжелом повреждении почек, сопровождающемся олиго-, анурией, проводят диализ.

При повышенной кровоточивости — аскорбиновая кислота, рутин, глюкокортикоиды.

При повышенной возбудимости ЦНС — транквилизаторы.

При хронической интоксикации D-пеницилламин назначают внутрь в дозах:

- детям до 5 лет — по 150 мг;
- 5—10 лет — по 300 мг 2 раза в день;
- старше 10 лет — по 450 мг 2 раза в день.

Рекомендуется систематический осмотр и обработка ротовой полости 0,02% раствором фурацилина. При неврологических симптомах — тиамин гидробромид, цианокобаламин, прозерин. При анемии — цианокобаламин, пиридоксин, витамин E, аскорбиновая кислота.

При отравлении парами ртути и поражении дыхательных путей — мероприятия для предупреждения (и лечения) отека легких. Для профилактики инфекционного процесса — антибиотики и другие противомикробные средства.

4.2. Отравление металлической ртутью

Общие положения

В связи с широким использованием металлической ртути в промышленности за последние годы учащаются случаи индивидуального и группового отравления детей.

Статистика ртутных «эпидемий» среди детских организованных коллективов наглядно демонстрирует их территориальную связь с промышленными зонами. Не надо забывать, что в ряде школ и техникумов (колледжей) отравления ртутью происходят в связи с нарушением техники безопасности эксплуатации демонстрационной физической и химической аппаратуры в соответствующих кабинетах.

Возникновение массовых отравлений детей ртутью требует четких организационных мероприятий, включая методы демеркуризации окружающей среды и помещений, транспортировку и разворачивание лечебно-диагностических центров с последующей поэтапной реабилитацией и диспансеризацией детей. Наш опыт работы главным специалистом по педиатрии Ленинградской области показал, что успеху таких мероприятий способствует тесная взаимосвязь лечебно-профилактических учреждений, санитарно-эпидемиологических станций и отделов исполнительной власти, органов милиции и правопорядка, подразделений гражданской обороны и Министерства по чрезвычайным ситуациям.

Так, в середине 80-х г. в одном из промышленных городов Ленинградской области массовому поражению парами ртути подверглись около 400 детей школьного возраста в двух школах из-за занесения около 20 кг металлической ртути из соседних промышленных зон. Период контакта пораженных с парами ртути был ориентировочно 2 месяца. Клинические признаки отравления от легкой до тяжелой степени были отмечены у 82 детей и заключались в возникновении энцефалопатии, легочных поражений, почечно-мочевых синдромов, микромеркуриаризма с меркуриурией. Был организован местный стационар, часть детей госпитализирована в областные учреждения. Проведены в полной мере реабилитационные и диспан-

серные мероприятия. У 80% детей в течение 1,5 лет сохранялась умеренная бессимптомная меркуриурия. Летальных случаев не было.

Тщательно собранный анамнез и изучение эпидситуации лежит в основе диагностики этих отравлений и правильной тактики лечения.

Сама металлическая ртуть в небольших дозах практически не вызывает отравлений, но длительное вдыхание ее паров в замкнутых помещениях представляет большую опасность для детского организма.

Особо следует остановиться на участившемся в последние годы явлении микромеркуриализма из-за неконтролируемых выбросов во внешнюю среду ртути и ее соединений, загрязнения производственных, учебных и жилых помещений. Еще в прошлом веке в Англии были описаны случаи нервно-психических заболеваний у рабочих, занятых обработкой фетра нитратом ртути («шляпное безумие»), в Японии — болезнь Минамата — при отравлении микродозами метилртути. Поскольку аналогичные состояния в России не описаны, клиницистам следует обращать внимание на любой случай неясных нервно-психических заболеваний и иметь в виду возможность микромеркуриализма. При этом микромеркуриурия может составлять 0,002—0,1 мг/л, увеличиваясь при детоксикации унитиолом, что характерно для ртутных отравлений.

При массовых ртутных отравлениях могут встречаться такие клинические формы, как ртутная нейроаллергия (синдром Феера, акродиния, ртутная энцефалопатия). При этом состоянии в результате поражения межполушарного мозга у детей раннего возраста возникают многообразные симптомы: дистрофия кожи, псевдопараличи, мышечная и артериальная гипотония, астено-невротические состояния и вегето-сосудистая дистония. Дистрофия волосных фолликулов и облысение напоминает неизвестные признаки отравления другими металлами, таллием. Диагноз уточняется после определения ртути в моче.

Токсикокинетика

Пары ртути хорошо проникают в организм через легочные мембраны благодаря высокому содержанию в них липидов, одновременно поражая легкие в виде специфических пневмопатий с ателектазами. Депонируется ртуть прежде всего в ЦНС. Элиминация ее осуществляется почками, может задерживаться в них на некоторое время. Металлическая ртуть может попасть и через желудочно-кишечный тракт, хотя всасывается из него очень мало, а также через кожу и слизистые оболочки. Надо учесть возможность поступления ртути через плаценту к плоду, вызывающей у него соответствующие нарушения. Поэтому беременных надо немедленно удалять из опасной зоны.

В организме ртуть накапливается преимущественно в органах, богатых липидами: нервная система, мембраны альвеол, печень, почки, эндокринные железы.

Патогенез отравления

Токсическое действие ионов ртути обусловлено прежде всего связыванием сульфгидрильных групп ферментов крови и тканей и блокированием этим их активности.

Ион ртути, связываясь с сульфгидрильными группами, блокирует активность тиоловых ферментов и цитохрома, синтез белка и РНК в клетках. В результате этого в тканях, в первую очередь в центральной нервной системе, почках, печени, возникают дистрофические и некробиотические процессы. В печени органические соединения ртути депонируются наиболее длительно; почки освобождаются от ртути и ее со-

единений быстрее. В зависимости от способа проникновения ртути в организм могут поражаться также легкие, кишечник, кожа, слизистые оболочки, сердце, мышцы. Характер и клиника органных поражений обусловлены химическими особенностями соединений ртути, дозой, скоростью поступления в организм. При отравлении беременных весьма значительна степень опасности поражения плода. При длительном воздействии ртути ребенок рождается с признаками недоношенности и функциональной незрелости, стигмами дизэмбриогенеза и пороками развития ЦНС, печени, почек, сердца.

Клиническая картина отравления

В основе клинической картины хронического отравления ртутью лежит способность различных тканей к ее депонированию. Из-за полиорганности поражений отмечается значительный полиморфизм симптомов. На первое место в клинике хронических ртутных поражений выступает патология центральной и периферической нервных систем. Клиника энцефалопатии характеризуется медленным развитием, торпидным течением. Неврологическое обследование свидетельствует о поражении различных отделов головного мозга: коры, подкорковых структур, ствола, мозжечка. Встречаются острые психотические реакции и психозы, эпилептиформные судороги клонико-тонического характера. Для миелопатического синдрома характерно наличие парестезий по ходу нервных стволов, снижение, вплоть до пол-

ного исчезновения, сухожильных рефлексов. Реже бывают поражения черепно-мозговых нервов (языкоглоточного — нарушения глотания и вкуса, глазодвигательного — птоз, анизокория и пр.). Встречаются нарушения со стороны зрительного нерва (пигментный ретинит, отек зрительного соска, реже атрофия нерва).

Если очаговая симптоматика встречается не так часто (4—5%), то почти в 100% случаев хронического отравления ртутью имеет место вегетоастенический синдром, неврозы и психастении, коллаптоидные состояния, субфебрилитет, артериальные дистонии, соматоневрозы. Обычно они предшествуют поражениям, а при дальнейшем воздействии ртутью являются фоном более тяжелых поражений нервной системы и внутренних органов.

Соматические и эндокринные нарушения, как следствие длительного воздействия ртути на ткани и ферментные системы, содержащие сульфгидрильные группы, тесно связаны друг с другом метаболическими и патогенетическими механизмами. К ним относятся следующие синдромы: нефропатический, гепатотоксический, миокардиодистрофический, легочный и эндокринный (надпочечниковый, диэнцифальный, тиреоидный, диабетический).

В дальнейшем у части детей присоединяются изменения со стороны крови в виде базо- и эозинофилии, анемии, лейкопении, реже — агранулоцитоза. Чем младше ребенок, тем более выражена полиорганность поражений. Длительность клинических проявлений зависит от дозы, длительности влияния ртути на организм, но симптомы, даже при отсутствии ртути в организме после специфического лечения, могут сохраняться до 2 лет и дольше.

Профилактика ртутных отравлений основывается на жестком соблюдении санитарно-гигиенических нормативов учебно-производственного процесса, жилых помещений, охраны окружающей среды. При этом следует учитывать высокую сорбционную способность ртути

соединяться с различными строительными элементами, покрытиями, мебелью, интерьером жилых и производственно-учебных помещений, которая затрудняет дезактивирующие мероприятия. Максимальная разовая предельно допустимая концентрация (ПДК) ртути для производственных помещений — $0,01 \text{ мг/м}^3$, среднесменная — $0,005 \text{ мг/м}^3$; для атмосферного воздуха — $0,0003 \text{ мг/м}^3$; для органических соединений ртути — $0,005 \text{ мг/м}^3$, неорганических — $0,05 \text{ мг/м}^3$. В школах, детских учреждениях следует категорически запретить использование приборов и аппаратуры, содержащих ртуть; детский труд должен быть запрещен на сельхозпроизводстве, где есть признаки загрязнения гранозаном и ему подобными соединениями ртути. Учитывая, что при сорбции паров ртути она депонируется неограниченное время в замкнутых помещениях, — следует применять специальные мягкие напольные покрытия, не позволяющие ртути проникать между перекрытиями и в щели. Пролитую ртуть необходимо собрать с помощью резиновой груши, всасывающего насоса. Химическая демеркуризация помещений производится 20% раствором хлорного железа.

Лечение отравлений металлической ртутью

Комплексная терапия отравлений ртутью включает: 1) специфическую медикаментозную демеркуризацию; 2) коррекцию метаболических расстройств; 3) посиндромную терапию в зависимости от степени и тяжести поражения отдельных органов и систем; 4) комплексную реабилитацию.

Лечебные мероприятия должны быть направлены на обезвреживание ртутных соединений и самого иона, ускорение выведения их из организма.

Специфическая демеркуризация проводится с помощью ряда препаратов, среди которых наиболее широкое распространение получил унитиол. Механизм его действия обусловлен образованием растворимых ртутных соединений — меркаптидов, выводящихся с мочой. Унитиол вводится внутримышечно из расчета 1 мл 5% раствора на 1 кг массы тела на курс, состоящий из 10 инъекций. Такой курс проводят 1 раз в месяц, при показаниях — повторно, 1 раз в 4 месяца, до полного исчезновения клинических проявлений и меркурии. Существуют другие варианты специфической демеркуризации: 1 мл 5% раствора унитиола на 10 кг массы ежедневно внутримышечно в течение не менее 7 суток (1-е сутки — через 4 ч, 2-е — через 6 ч в последующие дни — 1—2 инъекции

в сутки). В случаях хронических отравлений унитиол назначают курсами по 3—4 дня.

При любых путях поступления ртути в организм надо как можно раньше ввести унитиол или другие комплексоны (д-пеницилламин).

При поступлении ртути в желудочно-кишечный тракт следует немедленно промыть желудок питьевой водой с температурой $30\text{--}36^\circ\text{C}$ с добавлением унитиола (до 16 мл) и активированного угля (1 г/кг). Противопоказано промывание раствором поваренной соли и кислот. Соблюдаются все принципы посиндромной терапии с коррекцией метаболических расстройств и кислотно-основного состояния (растворы глюкозы, реополиглюкина, гемодеза, альбумина, натрия гидрокарбоната, трисамина) вплоть до заменных переливаний крови. Парентеральное применение АТФ, кокабоксилазы, витаминов группы В, С и других универсальных средств, улучшающих обменные процессы, совместно с ранней антидототерапией способствует освобождению тиоловых ферментов в тканях, что, в свою очередь, приводит к коррекции метаболических расстройств. В случаях наиболее тяжелых отравлений детоксикацию можно усилить с помощью д-пеницилламина. Последний применяется обычно перорально в дозе $30\text{--}50 \text{ мг/кг}$ массы тела на курс лечения в течение 6—7 дней.

Одновременно назначают пиридоксин. Применяют также более длительный курс лечения пеницилламином (10 дней), который повторяют 2—3 раза через 2—3 недели. Суточная его дозировка — 100—300 мг — зависит от возраста. В комплексной терапии также используют натрия тиосульфат, который обычно применяют внутривенно, реже — перорально. Учитывая длительный период выведения ртути из организма, детоксицирующую терапию применяют, повторяя курсы каждые 3 месяца. Критериями эффективности являются купирование признаков интоксикации и отсутствие ртути в моче.

Коррекция метаболических расстройств включает в себя при всех формах отравлений общепринятую инфузионную терапию для поддержания оптимального уровня тканевых процессов, кислотно-основного состояния и водно-солевого баланса. Для снижения повышенной проницаемости сосудистой стенки и клеточных мембран применяют глюкокортикоиды, аскорбиновую кислоту, рутин, эссенциале, витамин К, АТФ и кокарбоксилазу в возрастных дозировках. При нарастающей почечной недостаточности показан гемодиализ. При интоксикации парами ртути особое значение приобретают профилактика и лечение отека легких. Для нормализации функций нервной системы используют глютаминовую кислоту, комплекс витаминов группы В, С, экстракт алоэ. Эффективность действия унитиола и других специфических демеркуризирующих препаратов усиливают фолиевая кислота и АТФ. Детям с гипотрофией назначают анаболические стероиды (неробол, ретаболил, фенабол и др.). При появлении признаков инфекции используют антибиотики.

Посиндромную терапию проводят в зависимости от выраженности того или иного патологического симптомокомплекса, она направлена на его ликвидацию. При энцефалопатии для восстановления нарушенного метаболизма нервной ткани применяют пикамилон, энцефалол, глютаминовую кислоту, пирацетам (ноотропил), витамины В₁, В₁₂, липоцеребрин. При синдроме центрального гипертензуса — центральные миорелаксанты: мидокалм, тропацин, динезин, а также физиотерапевтические процедуры и массаж. При нарушении проводимости возбуждения по периферическим нервам для улучшения процессов миелинизации показано назначение витаминов группы В, физиотерапевтические процедуры (ионофорез хлорида кальция и калия), лечебный массаж, лечебная физкультура. Показано также применение АТФ, витамина Е, эссенциале, алоэ. При эпиплептическом синдроме назначают фенобарбитал, дифенин или их сочетание, а также другие

противосудорожные средства. При астеноневротическом синдроме — валериану, кофеин, глюкозу, а также элениум, триоксазин, седуксен. При болевом синдроме назначают анальгин и амидопирин, при спазме сосудов — папаверин, дибазол, белласпон. Вегетоневротические состояния со стороны сердечно-сосудистой системы купируются применением препаратов валерианы, майского ландыша, корвалола, панангина. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта требуют назначения комплекса антисептических средств, указанных выше, а также атропина, метацина, желчегонных препаратов, диеты с исключением жареного, острого, соленого, экстрактивных веществ.

Ртутную нефропатию лечат длительно, поскольку меркурия может проявляться в течение 2 лет. Показана диета с исключением соли, экстрактивных веществ, белка; при нарушении выделения мочи — ограничение жидкости соответственно диурезу, при азотемии — сахарно-фруктовые дни. Отечный синдром требует осторожного применения мочегонных средств: лазикса, гипотиазида, диакарба. При поражении печени показаны зиксорин, индуцирующий некоторые ферменты гепатоцитов, эссенциале и линетол — препараты полиненасыщенных жирных кислот, обладающих мембраностабилизирующим свойством. При выраженных нарушениях липидной, белковой, дезинтоксикационной функции печени с декомпенсацией билирубинового обмена назначают глюкозоинсулинотерапию, витамины С и группы В. Необходимо соблюдать диету с исключением жареного, острого, соленого, экстрактивных веществ, применять желчегонные средства (магния сульфат, минеральные воды, Лив-52, аллохол, тюбаж по Демьянову, фитотерапию). Для профилактики дисбактериоза и улучшения ферментативной функции желудочно-кишечного тракта параллельно назначают бактисубтил, бифидум- и лактобактерин, бификол, панзинорм.

При поражении миокарда показан ряд препаратов, направленных на восстановление нормального метаболизма мышечного сокращения и профилактику миокардиодистрофии: АТФ, кокарбоксилаза, неробол, комплекс витаминов, аспаркам (панангин), рибоксин, интенкордин и другие. Показана также дозированная лечебная физкультура.

Эндокринные нарушения при ртутных отравлениях чаще встречаются в виде недостаточности функции коры надпочечников, при которой необходима коррекция глюкозой, минерал- и глюкокортикоидами, норадреналином, мезатоном. При умеренных нарушениях показан этимизол. Преднизолон назначают из рас-

чета 1—2 мг/кг массы или 40 мг/м² поверхности тела в сутки с учетом циркадианных суточных биоритмов в сочетании с препаратами калия. При синдроме несахарного диабета показаны адиурекрин, дезоксикортикостерон или карбамазепин.

Учитывая длительный период выведения ртути из организма ребенка, диспансерное наблюдение за больным должно осуществляться не менее 2 лет. Следует отметить, что у детей, контактировавших с парами ртути, ее концентрация в плазме крови может колебаться в пределах 0,015—0,04 мг/л без каких-либо клинических признаков отравления (бессимптомное носительство ртути) длительный период времени. Диспансерное наблюдение при определенной органной патологии должно осуществляться соответственно методическим указаниям Минздрава РФ. Дополнительно к этому 1 раз в

месяц исследуют концентрацию ртути в порциях суточной мочи (при концентрации выше 0,04 мг/л проводится специфическое лечение антидотами в условиях стационара); 1 раз в 3 месяца ребенка осматривают специалисты, в том числе нефролог и невропатолог. На каждого наблюдаемого ребенка заводится карта диспансерного наблюдения (ф. 30); амбулаторная карта (ф. 112) маркируется. Дети, подвергшиеся экспозиции парами ртути без наличия симптомов отравления и меркурии, также находятся под наблюдением в течение 2 лет. Их наблюдают в группе почечных больных с обязательным осмотром невропатологом 1 раз в полгода и периодическим определением содержания ртути в суточной порции мочи. В процессе диспансеризации этих детей проводят также полный комплекс оздоровительных мероприятий.

4.3. Отравления свинцом

Лекарственный препарат — aqua plumbi — 2% раствор ацетата свинца

Общие положения

Отравления свинцом занимают значительное место в педиатрической практике. Это связано с широким применением свинцовых красок, которые используются в строительстве, свинец входит в состав масляных красок для рисования, прежде им окрашивали детские игрушки. Ацетат свинца в виде 2% раствора (aqua plumbi) используется для компрессов и примочек. Описан случай отравления мукой домашнего приготовления, когда источником свинца явились жернова, покрытые для предотвращения коррозии составом, содержащим свинец. За последнее десятилетие на первый план выходят экологические проблемы из-за повышения содержания соединений свинца в воздухе, почве и воде.

Все названные источники могут стать причиной отравления детей.

Все больше укореняется представление о том, что длительное воздействие небольших количеств свинца на организм приводит к нежелательному его влиянию на здоровье человека, включая нейрокогнитивную функцию у детей (Needleman H., Jatsoni J., 1990; Bellinger D. et al., 1991), артериальную гипертензию у взрослых (Sharp D. et al., 1987).

Обращают внимание на то, что уровень свинца в крови в данный момент — плохой показатель его кумуляции в организме, и у людей с одинаковой концентрацией свинца в крови могут быть разные проявления его хронического воздействия.

Токсикокинетика

Соединения свинца поступают в организм через желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути или через кожу. При ингаляционном пути поступления всасывается в 10—20 раз больше свинца, чем при попадании через желудочно-кишечный тракт.

После всасывания ион свинца адсорбируется на поверхности эритроцитов и разносится по всему организму, попадая в печень, почки, ЦНС, кости, мышцы и т. д. Многократное ежедневное поглощение небольших доз свинца приводит к его кумуляции. Депонирование свинца происходит в основном в костной ткани, где он может находиться длительное время. В костях обнаруживают

больше 90% свинца, имеющегося в организме взрослого человека, период его полувыведения равен годам и даже десятилетиям (Rabinowitz N. et al., 1976; Manton W., 1986). При изменении кислотно-основного состояния в тканях (ацидоз) соли свинца переходят в растворимое состояние, поступают в кровь и могут вызвать симптомы интоксикации им (Бельгова И.Н., 1977).

Летальной дозой чистого свинца считают 0,5 г, для развития хронического отравления достаточно получать около 0,0005 г свинца в день.

Выделяется свинец почками путем клубочковой фильтрации и желудочно-кишечным трактом.

Механизм токсического действия

Ион свинца взаимодействует с активными центрами ряда ферментов, блокируя их деятельность. В тканях он ингибирует гексокиназу, лактат-, сукцинат-, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, АТФ-азу (мембранную и митохондриальную), щелочную фосфатазу и другие ферменты. Этим свинец нарушает цикл трикарбоновых кислот, метаболизм глюкозы (в нервной ткани,

печени, почках). Снижает содержание РНК и синтез белка в печени, миокарде, сосудистой стенке и других тканях.

Свинец нарушает синтез порфиринов и гема в эритроцитах. Он тормозит: образование порфибилиногена, т. е. начальный этап образования порфиринов; гемсинтетазу и введение иона железа в молекулу протопорфирина IX, т. е.

образование гема. В результате нарушения порфиринового обмена повышается содержание свободного порфирина в эритроцитах, выделение с мочой дельта-аминолевулиновой кислоты и копропорфирина. Развивается анемия, которой способствует гемолитическое и кариоклатическое действие свинца (разрушение эритроцитов, находящихся в состоянии митотического деления), а также дефицит железа, возникающий под влиянием токсических концентраций свинца. По мере развития интоксикации в крови повышается содержание ретикулоцитов, появляются эритроциты с базофильной зернистостью (в результате качественных изменений РНК в цитоплазме эритробластов и молодых эритроцитов) (Бельгова И. Н., 1977).

Помимо сведений о том, что свинец блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы, активирует кальмодулинзависимую протеинкиназу и кальмодулинзависимую фосфодиэстеразу (Audesirk G., 1993; Goldstein G., 1993) Эти эффекты могут также быть причинами кардио- и нейротоксичности свинца.

При интоксикации свинцом в организме возникает дефицит витаминов (рибофлавина, тиамина, никотиновой кислоты и др.).

Клиническая картина интоксикации

Различают острую и хроническую формы интоксикации свинцом.

Острая форма

При поступлении свинца внутрь возникают тошнота, рвота, очень сильные боли в животе, в области пупка, запор, реже понос. Симптомы неяркие, неспецифические до тех пор, пока не развилась энцефалопатия, обусловленная отеком мозга: сильная головная боль, возбуждение, тремор, ригидность шейных мышц, судороги, нарушения зрения. При спинномозговой пункции ликвор поступает под давлением, содержание белка и клеток в ликворе повышено. Упорная рвота приводит к обезвоживанию. Отравление свинцом, протекающее с выраженными симптомами интоксикации, встречается редко, чаще они могут быть в скрытой, бессимптомной форме.

Симптомы острой свинцовой энцефалопатии: ненормальное поведение, атаксия, апатия, нарушение сознания, кома, судороги.

Хроническая форма

У детей симптоматика хронических отравлений более скудная, чем у взрослых. Отмечаются: резкое снижение аппетита, рвота, запоры, головные боли, недомогание, бледность кожных покровов. Характерна анемия с измененными эритроцитами и ретикулоцитами. Нарушения гемодинамики и патология почек не обязательны. Часто отмечается отставание в умственном

развитии, изменения характера, снижение интеллекта.

Для постановки диагноза свинцовой интоксикации имеют значение следующие лабораторные данные:

1. Копропорфирурия — резко положительная проба на присутствие копропорфирина в моче.
2. Присутствие в моче L-аминолевулиновой кислоты (ранний признак)
3. Повышенное содержание свинца в моче
4. Повышенная резистентность эритроцитов к гипотоническим растворам
5. Данные рентгенологического исследования костей, свидетельствующие о наличии свинца в костной ткани

Сравнительно недавно (в середине 80-х гг.) появился новый метод прижизненного определения свинца в костях: К-рентгеновской флюоресценции (Somervaille L. et al., 1985; Hu M. et al., 1989) с использованием кадмия-103, который индуцирует рентгеновскую флюоресценцию атомов свинца в костях. Метод позволяет определить свинец в мкг на грамм костной ткани. Этим методом обнаруживают свинец в 5—10 мм от кожной поверхности, поэтому определяют на костях голени (tibia) или на коленной чашечке. Рентгеновское облучение при этом значительно меньше, чем при обычном рентгеновском осмотре грудной клетки.

Лечение

При остром отравлении показано промывание желудка. Для этой цели можно использовать некипяченое молоко или белковую взвесь с последующим удалением их из желудка. Назначают солевые слабительные и активированный уголь. Дальнейшие мероприятия должны быть направлены на снижение содержания свинца в плазме крови, мобилизацию депонированного свинца и

выведение его из организма. Для этой цели применяют специфические антидоты: унитиол, тетрацин кальций (CaNa_2 ЭДТА) или д-пеницилламин. Они образуют недиссоциирующие, воднорастворимые соединения, выводимые почками. В результате снижается содержание ионизированного свинца в крови, а затем и в тканях, освобождаются блокированные им тканевые ферменты.

Унитиол используют при лечении тяжелых отравлений свинцом, особенно при наличии энцефалопатии, при уровне свинца в крови выше 70 мкг/дл, даже при нарушении выделительной функции почек (он увеличивает выведение свинца с желчью в кишечник). Вводят его внутримышечно в однократной дозе 0,5—1,0 мл 5% раствора на 10 кг массы тела: в первые сутки 4 раза, на вторые сутки 2—3 раза, в последующие дни 1—2 инъекции в день. Унитиол нельзя вводить детям с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, так как у них может быть гемолиз эритроцитов. Следует учесть и возможные осложнения от введения унитиола: временное повышение температуры тела, увеличение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови, возникновение головной боли, небольшого конъюнктивита, повышенного слезотечения, ринореи, саливации.

Тетацин кальций (CaNa_2 ЭДТА) используют при всех формах отравления свинцом. В тяжелых случаях его назначают одновременно с унитиолом, хотя первая доза последнего должна быть введена за 4 ч до тетацина кальция. Тетацин кальций увеличивает выведение свинца с мочой в 20—50 раз, но только из внеклеточной жидкости, так как в клетки он не проникает. Из мягких тканей, костей, ЦНС выведение свинца увеличивается косвенно.

Вводят тетацин кальций внутривенно (капельно, болюсно) или внутримышечно; внутрь его вводить нельзя, так как он может увеличить всасывание свинца. В тяжелых случаях его вводят внутривенно капельно в дозе 1500 мг/м² на протяжении 6 ч в виде 0,5% раствора на изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы. При отравлениях средней тяжести и при легких формах его вводят внутривенно в дозе 1000 мг/м². Болюсно его вводят в той же дозе на протяжении 15—20 мин. Внутримышечно его вводят в однократной дозе 175 мг/м² в растворе новокаина каждые 4 ч.

Курс назначения тетацина кальция должен длиться не более 5 дней. Затем делают перерыв в 2—5 дней, иначе может быть удалено слишком много цинка. Препарат нельзя назначать при недостаточном отделении мочи. Поэтому до его введения детям дают пить, чтобы нормализовать и содержание воды в организме, и количество выводимой мочи. При назначении препарата постоянно контролируют количество выводимой мочи, остаточный азот и креатинин в крови, функцию печени. При появлении патологических изменений препарат следует временно отменить. Назначение одного тетацина кальция без унитиола больным с высоким уровнем свинца в крови (выше 70 мкг/дл) может усилить симптомы отравления. Как уже

сказано, таким больным унитиол должен быть введен за 4 ч до тетацина кальция (Piomelli S. et al., 1984).

Пеницилламин может увеличить выведение свинца с мочой, но меньше, чем тетацин. Обычная его доза 30 мг/кг, но она может вызвать осложнения у 20% детей. Поэтому его начинают вводить внутрь с дозы, составляющей 25% от названной, через неделю ее увеличивают до 50% и еще через неделю, если нет осложнений, назначают в полной дозе. Пеницилламин может вызвать: повышение температуры тела, сыпь, лейкопению, тромбоцитопению, эозинофилию, иногда аутоиммунную гемолитическую анемию. Есть отдельные сообщения о нефротоксичности препарата, поэтому у ребенка следует постоянно контролировать функцию почек. Если количество нейтрофилов в крови снижается до 1500/мкл и ниже, — препарат немедленно отменяют. Его нельзя назначать амбулаторным больным и больным с аллергическими реакциями на пенициллин.

Лечение ребенка с острой свинцовой энцефалопатией

У ребенка при этом отмечают ненормальное поведение, атаксию, апатию, нарушение координации движений, рвоту, нарушения сознания, судороги, кому. Обычно в крови при этом обнаруживают концентрацию свинца выше 70 мкг/дл.

Начинают с немедленного парентерального введения жидкостей, но лишь для возмещения потерь, не допуская излишка воды. Обычно вводят 10—20 мл/кг изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы. Когда нормализуется диурез, вводят дозу унитиола и через 4 ч — первую дозу тетацина кальция. Дальше их вводят в указанных выше дозах. Если у ребенка судороги, — вводят диазепам (сибазон, седуксен); фенобарбитал и дифенин вводят позднее для профилактики последующих судорожных приступов.

Удаление свинца из желудочно-кишечного тракта не должно мешать назначению хелатирующих средств.

Хирургическая декомпрессия и введение гипертонических растворов для устранения повышенного внутричерепного давления и отека мозга — противопоказаны!!! Нельзя производить и пункцию!

Комбинацию унитиола и тетацина кальция вводят в течение 5 дней. Второй курс одного тетацина кальция или одновременно с унитиолом (в зависимости от уровня свинца в крови) проводят через 2 дня. Третий курс проводят, если уровень свинца в крови через 2 суток после прекращения второго курса вновь возрастает до 50 мкг/дл и выше. Начинают третий курс через 5—7 дней после второго (Piomelli S. et al., 1984).

Лечение детей с отравлением свинцом без энцефалопатии

Ребенок меньше играет, у него летаргия, анорексия, спорадически рвота, интермиттирующие боли в животе. В крови обнаруживают свинец в концентрации 50—70 мкг/дл

Ребенку тоже надо вводить жидкость в соответствии с суточной потребностью в воде, избегая ее избытка. Вводят унитиол в обычной дозе, после нормализации диуреза — тетацин кальций в дозе 1000 мг/м² внутривенно, капельно или внутримышечно (175 мг/м²) с новокаином каждые 4 ч. Такая терапия длится 5 дней. Если уровень свинца все же окажется высоким, то через 2—4 дня снова 5 дней вводят тетацин кальций один или вместе с унитиолом. Опять проверяют уровень свинца в крови. Если он выше 50 мкг/дл, то через 7—10 дней после второго курса снова вводят тетацин кальций

Лечение асимптомных детей с повышенным уровнем свинца в крови

У таких детей все же можно обнаружить нарушения синтеза гема, метаболизма нуклеотидов, эритроцитов, витамина Д, кортизола, нарушения функции печени. В крови уровень свинца может быть ниже или выше 25 мкг/дл. Если выше этой величины, то ребенка лечат так же, как только что сказано, если меньше 25 мкг/дл, то предполагается сначала сделать провокационный тест. Для этой цели сначала повторно определяют уровень свинца в крови, просят опорожнить мочевой пузырь и вводят тетацин кальций внутривенно в дозе 500 мг/м² в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение часа. (Эту же дозу можно ввести внутримышечно и в течение 2 ч давать ребенку обильное питье.) Мочу собирают за 8 ч в посуду не содержащую свинец. Сначала концентрацию свинца в моче (мкг/мл) умножают на количество мочи (мл), получается общее количество свинца (в мкг), выведенное почками. Затем общее количество экскретированного свинца (мкг) делят на количество введенного тетацина кальция (мг). Если полученное отношение больше 0,6, — тест считается положительным, он соответствует содержанию свинца в крови выше 60 мкг/дл. Такие дети нуждаются в лечении. Если это ребенок младше

3 лет, ему проводят курс тетацина кальция в течение трех дней в дозе 1000 мкг/м². Если ребенок старше трех лет, тест повторяют через 2—3 месяца и начинают лечение, если тест выше 0,70. Тогда этот препарат вводят внутривенно в дозе 1000 мг/м² 3 дня

Такие дети должны быть под контролем, у них уровень свинца должен быть снижен до величины меньше 25 мкг/дл (Piomelli S. et al., 1981)

Есть и другой способ выявления хронического отравления свинцом, заключающийся в оценке спонтанного выведения свинца с мочой. O. Berger с соавт. (1990) показали, что суточное выведение свинца с мочой (без введения хелатирующих веществ) в количестве 26,4 мкг/дл (0,13 ммоль) соответствует выведению 500 мкг (2,41 ммоль) свинца после стимуляции его тетацином. Эти авторы рассматривают нижний уровень свинца в моче, свидетельствующий об отравлении им, 10,4 мкг (0,05 ммоль) за 24 ч. Содержание в моче 10,4—36,4 мкг/дл (0,05—0,13 ммоль) свидетельствуют о необходимости повторного исследования ребенка и его лечения с использованием тетацина.

Поскольку свинец экскретируется путем клубочковой фильтрации, так же как креатинин, то O. Berger с соавт. (1990) рекомендуют определять отношение содержания свинца в суточном количестве мочи к содержанию в ней креатинина. Если это отношение выше 0,19, то ребенок должен получать стандартное лечение хелатирующими веществами, если оно меньше 0,19, то дети нуждаются в тщательном контроле.

Вообще детей даже с небольшим уровнем свинца в крови (ниже 25 мкг/дл) надо лечить как детей с хроническими заболеваниями. У них периодически определяют уровень свинца в крови. Если идет улучшение, то сначала эти проверки производят через 2—4-недельные промежутки в течение 6 месяцев. Затем тесты на свинец проводят повторно с трехмесячными интервалами до возраста 6 лет (Piomelli S. et al., 1984).

В связи с потерей организмом витаминов и развитием анемии назначают препараты железа, витамины: аскорбиновую кислоту, рибофлавин, пиридоксин, цианокобаламин, фолиевую кислоту и др.

4.4. Отравление литием (Li)

Лития карбонат, лития оксибутират

Общие положения

Литий применяется в качестве нормотимика в лечении биполярных депрессий. Таблетка лития карбоната 300 мг содержит 8,1 мэкв Li.

Существуют медленно высвобождающиеся формы препаратов лития. В промышленности литий содержится в аккумуляторных батареях.

Эпидемиология отравлений

Различают передозировки вследствие несоблюдения режима дозирования препарата (так называемые кумулятивные отравления) и острые отравления, обычно связанные с суици-

дальными попытками. Из-за способности лития к кумуляции отравления 1-го типа являются более злокачественными.

Фармакокинетика

Литий быстро и полно резорбируется. C_{\max} при приеме обычных таблеток достигается через 2—5 ч, от медленно высвобождающихся форм через 4—12 ч, при приеме растворов через 14—40 мин. V_d составляет 0,7 л/кг, с белками плазмы литий практически не связан, $T_{0,5}$ в среднем 19—32 ч (при остром отравлении 12 ч, при хроническом 30—50 ч).

Широта терапевтического действия от 300 до 2400 мг/сутки (8—64 мэкв/сутки). ЕС находится в пределах от 0,6 до 1,2 мэкв/л; LC равна 3—4 мэкв/л; интоксикация средней степени тяжести

возникает при концентрации лития в плазме от 1,5 до 2,5 мэкв/л, таким образом, существует прямая корреляция между концентрацией и токсическим действием лития (Amdisen A., Carson S., 1986).

Считают, что прием каждые 40 мг/кг (1 мэкв/кг) увеличивает концентрацию лития в плазме на 0,7 мэкв/л, а после прекращения приема концентрация лития в плазме снижается наполовину каждые 2—3 дня.

Литий способен проникать через фето-плацентарный барьер и вызывать желтуху у новорожденных (Connoley G., Menahem S., 1990).

Механизм токсического действия

Являясь одновалентным катионом, литий легко замещает другие одновалентные катионы (K^+ , Na^+) в биологических реакциях (см. рис. 14).

Нарушается работа Na^+/K^+ АТФ-азы, возникает стабилизация мембран клеток, снижает-

ся скорость нейротрансмиссии, и в частности в опиат- и глицинергических системах. Li также влияет на обменные процессы, в которых участвуют вышеназванные катионы, он нарушает реутилизацию инозитола — компонента фосфати-



Рис. 14. Размеры катиона лития по сравнению с другими метаболически активными катионами и анионом хлора.

дилиозитолов, участвующих во внутриклеточной медиации нервных импульсов. Например, в глицинергических нейронах (на посмертных срезах мозговой ткани у людей увеличивается концентрация глицина (Stanley M. et al., 1985); нарушается взаимодействие кортизола с его рецепторами (Gilman A. et al., 1996)

Таким образом, не только изменяется «нейротропная» активность трофотропных медиаторных систем, но нарушается их «металлоболотропные» функции — с чем, вероятно, и связаны многочисленные повреждения и осложнения интоксикации литием. Учитывая, что глицин опосредует активность NMDA глутаматного рецептора, — нельзя исключить его роль в процессах медленного восстановления функций ВНС после отравления литием (см. раздел о медиаторных системах). Из-за конкурентных отношений с ионом натрия любое состояние, которое приводит к дегидратации (гастроэнтерит, назначение салурети-

ков, несахарный диабет, интоксикация этанолом и т. д.), а также гипонатриемия или нарушение реабсорбции натрия в почках — увеличивают свободную фракцию лития в плазме. Совокупность системных проявлений интоксикации выглядит следующим образом

ЦНС: доминирующие поражения, в виде прогрессивного депримирующего действия, нарастание синдрома оглушения, атаксия и двигательные расстройства (тремор, миоклонусы стоп, экстрапирамидные явления), интоксикационный психоз, судорожный синдром, гипертермия, ригидность и рабдомиолиз мышц, кома — частые осложнения интоксикации.

ССС: нарушение ритма сердца, гипотензия, коллапс.

ЖКТ: тошнота, рвота, диарея

Эндокринные органы: гипотиреоз.

Другие проявления: диплопия, сухие слизистые.

Клинические проявления интоксикации

Острое отравление

Существует несоответствие между соотношением: время — эффект (разрыв времени между C_{max} и начальными клиническими признаками). После приема яда появляется тошнота, и только спустя часы (когда литий проникает в ткани и концентрационный градиент исчезает) развивается синдром оглушения и другие системные проявления отравления.

При легкой и средней степенях интоксикации ребенок сонлив, речь смазана, определяется тремор, иногда экстрапирамидные расстройства.

При тяжелом отравлении развитию комы могут предшествовать эпизоды возбуждения, делирия, судорожный синдром. Опасность ситуации заключается в длительности комы и осложнениях, ею вызываемых, в частности аритмии и

пневмонии. В посткоматозном состоянии также длительно сохраняется оглушенность (до недель).

Хроническое «кумулятивное» отравление

Системные проявления интоксикаций этого типа аналогичны представленным выше, однако тяжесть интоксикации не коррелирует с увеличением концентрации лития в плазме, и клинические признаки, характерные для тяжелой и смертельной интоксикации, появляются при уровнях лития, незначительно превышающих терапевтические (1,2—1,5 мэкв/л). Кумулятивное отравление протекает длительно и менее благоприятно по последствиям. По мнению K. Olson (1990), кумулятивную интоксикацию следует заподозрить у любого ребенка с атаксией, тремором и оглушением, если известны сведения о преморбидном «психиатрическом» фоне.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Помимо рутинных анализов (обратить внимание на лейкоцитоз!) оценивают уровень калия и натрия плазмы; контроль КОС и ЭКГ обязательны. На ЭКГ — синусовая тахикардия, инверсия зубца Т в грудных V1 и V3 отведениях; депрессия сегмента S-T в V3 и V4 отведениях. Тяжесть клинических проявлений и

концентрация лития в плазме могут не соответствовать друг другу даже при острых отравлениях (описаны случаи при концентрации лития до 9 мэкв/л без существенной клинической симптоматики!). При заборе проб кровь не гепаринизируют (ложно-положительный результат!).

Лечение

Принципы лечения включают:
1) стабилизацию состояния больного (по общепринятым стандартам);

2) удаление невсосавшегося яда;
3) инфузионную терапию (регидратацию, замещение по натрию);

4) хирургические методы детоксикации (гемодиализ, перитонеальный диализ).

Промывание желудка проводят толстым зондом (литий образует безоары!), энтеросорбция проблематична (карболен литий не сорбирует, сведения о сорбционной емкости полифепана в отношении лития не установлены), однако энтеросорбция может быть полезна при сочетанных типах отравлений. Обязательно назначение слабительных, высокая клизма, мониторная очистка кишечника, лаваж кишечника, — эти мероприятия особенно важны при отравлениях медленно высвобождающимися формами.

При регидратации используют обычный физиологический раствор и, после восстановления водного баланса (контроль ЦВД!), гипотонические растворы натрия хлорида из расчета 10—20 мл на кг массы ребенка. Форсированный диурез не эффективен, гемосорбция обычными углями не эффективна.

Лечение осложнений проводят обычным порядком (см. I том), однако следует обратить внимание на то, что вазопрессоры (норадреналин) следует вводить в насыщающей (0,1—0,2 мг на кг/мин) и поддерживающей (2—4 мкг/мин) дозах. При развитии гипертензии препаратом выбора считают натрия нитропруссид (в дозе 3 мкг на кг/мин) под контролем АД.

Средством терапии тяжелых (или бессимптомных, но с высокой концентрацией яда) отравлений является длительный гемодиализ (Bellomo R. et al., 1991). Гемодиализ показан:

— больным с концентрацией лития в плазме крови более 3,5 мэкв/л с невыраженной клинической симптоматикой;

— больным с концентрацией лития в плазме крови менее 3,5 мэкв/л с выраженной клинической симптоматикой;

— больным с кумулятивными отравлениями при концентрации лития в плазме более 1,2 мэкв/л;

— больным с нарушением функции почек.

Эндогенный клиренс лития чрезвычайно низок, но при гемодиализе он увеличивается в 5—10 раз и составляет 90—160 мл/мин, при этом $T_{0,5}$ лития снижается с 12 ч (при остром отравлении) до 3—6 ч (Jaeger A., 1998).

Гемодиализ следует проводить до уровня лития в плазме менее 1 мэкв/л. Если в ближайшее время после окончания гемодиализа концентрация лития опять становится более 1 мэкв/л, процедуру повторяют (после диализа происходит перераспределение лития в интервале времени 6—12 ч (Jacobsen D., 1987). Парадокс при проведении гемодиализа заключается в том, что чем быстрее снижается уровень лития в плазме, тем больше неврологических осложнений наблюдают в соматогенной фазе отравления (62% в группе наблюдения, 22% в контрольной группе (Swartz C. et al., 1994).

Перитонеальный диализ проводят при невозможности провести гемодиализ.

Лечение осложнений в соматогенной фазе проводят общим порядком.

Особенности фаз отравления, на которые следует обратить внимание

Токсикогенная фаза

Определить характер отравления (острое или кумулятивное), уточнить тип препарата (обычная или длительно действующая форма), ориентироваться на клинические проявления интоксикации

(мониторное наблюдение за больным), измерение температуры тела, лейкоцитоз и пр. Определить показания для раннего гемодиализа.

Соматогенная фаза

Лечение осложнений, контроль невропатолога.

4.5. Отравление таллием

Общие положения

Таллий (Tl) представляет собой мягкий металл цвета сливочного масла, быстро окисляющийся на воздухе. Его применяют в качестве родонцида и инсектицида, в производстве оптических

приборов, химико-аналитических исследований, в ювелирном деле, в диагностике заболеваний миокарда (сцинциграфия). Ацетат таллия иногда используется в качестве эпилятора

Эпидемиология отравлений

Отравления Tl в силу их неспецифической симптоматики встречаются чаще, чем о них думают. Иногда Tl обнаруживают в биосредах при химико-токсикологическом исследовании на свинец, и, как случайную находку, при экспертизе живых лиц, или судебно-химическом исследовании (Бабаханян Р.В., 1998, личное сообщение). Встречаются все типы отравлений: транскутанные (соли Tl способны проникать трансдермально,

но, и даже через резиновые перчатки), ингаляционные, пероральные. Описаны случаи отравлений Tl, купленным вместо кокаина (Insley A., Grufferman S., 1986), около 3% Tl зарегистрировано в китайском травяном сборе «Nutrien» (Schamburg U., Berger A., 1992).

Следует отметить, что до момента развития алопеции отравление таллием не диагностируется (Tatochenko V. et al., 1990).

Токсикокинетика

LD_{min} составляет 12—15 мг/кг, смертельное отравление возникает при приеме более 1,0 г Tl внутрь; LC_{min} более 5 нг/мл. C_{max} около 2 ч после приема внутрь, $T_{0,5}$ до 30 дней, Ae_{24} 55% с мочой, Vd 1—5 л/кг. Tl совершает энтеро-гепатический, энтеро-энтеральный (Lehman P., Favare L., 1985) и энтеро-оральный циклы, причем, по сведениям A. Saddique с соавт.

(1983) выделение Tl со слюной в 15 раз превышает его экскрецию почками. Распределение яда неравномерное, максимальные концентрации обнаруживают в почках, костях, кишечнике, селезенке, минимальные — в мозге. Водорастворимые соли Tl (ацетат, хлорид) более токсичны, чем малорастворимые соли (йодид).

Механизм токсического действия

Считают, что Tl конкурирует с ионом калия в биохимических процессах, протекающих с его участием. Tl накапливается в митохондриях и оказывает общеклеточное токсическое действие. Это приводит к нарушению деятельности многих органов и систем, клинические проявления этих нарушений зависят от дозы яда, типа экспозиции (острое, хроническое воздействие) и пути поступления Tl. Совокупность системных эффектов выглядит следующим образом.

ЦНС: снижение настроения, вялость, слабость, парестезии, миалгии, ощущение жжения в конечностях и выраженные боли в них, головная боль, бессонница, парезы (параличи) черепно-мозговых нервов, атаксия, хореоатетоз,

острый интоксикационный психоз, судорожный синдром, кома. Весьма специфичной (в совокупности с другими признаками) является немотивированная тревога (Cavanagh J. et al., 1974).

Сердечно-сосудистая система: умеренная гипертензия, тахикардия, боли в сердце, перебои.

Дыхательная система: одышка, кашель (при ингаляционном поступлении), затрудненное дыхание, тяжесть в груди, интенсивные боли в грудной клетке, некардиогенный отек легких, РДС.

Желудочно-кишечный тракт: анорексия, саливация, стоматит, диарея, гастроэнтероколит, боли в животе (по типу кишечной колики), непро-

ходимость кишечника, тошнота, рвота, кровотечения (Meggs W. et al., 1995). Поражения печени незначительны (Insley A. et al., 1986).

Мочевая система: олигурия, протеинурия, азотемия, цилиндрурия.

Водно-электролитные нарушения: гипохлоремический алкалоз, гипокалиемия, гипокальциемия, гипотоническая дегидратация.

Кровь: тромбоцитопения, анемия, гемолиз, мегакариоцитоз.

Кожа и ее придатки: угревая сыпь (асне), пигментация волос, линии Мейя на ногтях, алоpecia, иногда мелкая папулезная сыпь (Tabandeh H. et al., 1994).

Костно-мышечная система: боли в суставах.

Клинические проявления интоксикации

Острое отравление

Даже при приеме высоких доз существует скрытый период длительностью до 12—14 ч. Наиболее выраженная клиническая картина приходится на 2—3 неделю от момента отравления. Первые признаки интоксикации: тошнота (иногда рвота), общая слабость, бессонница, усиленное слюноотделение, энтерит, температурная реакция — настолько неспецифичны, что их обычно относят к погрешностям в диете, пищевой токсикоинфекции или простудным заболеваниям.

По мере кумуляции со 2—4 дня развивается умеренная гипертензия, тахикардия, перебои в сердце; присоединяются характерные сенсорные нарушения в виде парестезий, онемения рук, губ, сопутствующие парестезиям боли — специфичный признак интоксикации Тl. Чем тяжелее интоксикация, тем быстрее и в большей степени формируются болезненные парестезии (Niehues D. et al., 1995). Наиболее ранние сроки развития сенсорной нейропатии зарегистрированы спустя 12 ч от момента отравления (Olson K. et al., 1990). При тяжелой интоксикации

неблагоприятным является развитие моторной нейропатии с захватом черепно-мозговых нервов — их паралич может осложниться остановкой дыхания. В этом смысле прогностически значимыми являются такие клинические симптомы, как нистагм, скатома и офтальмоплегия, которые могут предшествовать параличу (Tabandeh H. et al., 1994). Развитию паралича дыхания предшествует боль в грудной клетке, затрудненный вдох и кашель (если яд поступил ингаляционно). Характерен гастроэнтероколит (стул с кровью), который нарастает; развивается дегидратация. Собственное токсическое действие Тl усугубляется обезвоживанием и быстро приводит к тяжелым осложнениям: судорогам, интоксикационным психозам, коме, смерти.

Алоpecia развивается на 3—4 неделе от момента отравления и более характерна для подострого или хронического течения интоксикации.

Поскольку алоpecia является весьма частым, сопутствующим различным заболеваниям признаком, в табл. 38 представлены возможные причины ее возникновения.

Таблица 38

Влияние различных факторов на развитие алопеции

Яды		Заболевания, сопровождающиеся	
Металлы	Лекарственные средства	локальной алопецией	генерализованной алопецией
Барий, таллий, висмут, литий	Доксорубин, винбластин, этионамид, метотрексат, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, метиллофа, препараты золота, индометацин, салицилаты, метопролол, пропранолол, тиоурацил, метизергид, вальпроевая к-та, нитрофураны, оральные контрацептивы, витамин А, альфа-интерферон, колхицин, циметидин, гепарин	Лишай (розовый, чешуйчатый), пузырчатка, злокачественные новообразования (лимфома, базальноклеточная карцинома, метастатические формы карциномы), инфекционные и вирусные заболевания (фурункулез, герпес зостер, вариола), склеродермия	Гипотиреоз, гипертиреоз, гипопитuitarизм, беременность и роды, острая кровопотеря, дефицит питания, стресс, лихорадка, железодефицитная анемия, вторичные формы сифилиса, ионизирующее излучение, квашиоркор, малярия

Хроническое отравление

Часто протекает незаметно, до тех пор пока не начнется облысение; регистрируют прогрессивно нарастающую слабость мышц, их атрофию, периферическую нейропатию. Изменяется прикорневая окраска волос, они чернеют и выпада-

ют, деформируются ногти, на их пластинках образуются характерные линии Мейя, обычно спустя 2—4 недели от начала отравления. Также характерной является голубоватая линия на деснах около зубных лунок. Практически у всех больных

при хронической интоксикации обнаруживают неврит и впоследствии атрофию зрительного нерва — в виде билатерального снижения остроты зрения, нарушения цветоощущения и пр. Неврологические расстройства длительные, иногда не-

обратимые; присутствуют центральные поражения мозговой ткани, которые проявляются хореоформными расстройствами движений, судорожным синдромом, прогрессирующим снижением памяти и интеллекта

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Лабораторная диагностика неспецифична и может отражать картину полифункциональной патологии. Используются все общепринятые методы оценки состояния больного, среди них контроль КОС и ЭКГ обязательны (признаки гипокалиемии, оценка pO_2 арт.), желательна оценка уровня кальция плазмы. При приеме Тl внутрь проводят рентгенографию кишечника (Тl рентгеноконтрастен).

Химико-токсикологическую диагностику осуществляют измерением уровня Тl в моче за 24 ч (яд медленно выводится). Считают, что $Ae_{24} = 5-10$ мг соответствует тяжелой интоксикации. Диагностические уровни в слюне не верифицированы. Измерение Тl в волосах и ногтях проводят при судебно-химическом исследовании, наиболее четкие результаты дает метод атомно-адсорбционной спектрофотометрии. пигментацию волос оценивают под микроскопом

Лечение

При острой интоксикации

Стабилизируют состояние больного (обеспечивают функцию дыхания и гемодинамику, купируют судорожный синдром), проводят деконтаминацию (обмывание поверхностей, промывание желудка, энтеросорбцию), устраняют дегидратацию, обеспечивают инфузионную терапию, назначают антагонисты действия Тl, проводят терапию эфферентными методами, лечат осложнения интоксикации в целом.

После стабилизации состояния больной должен находиться на мониторинге наблюдении из-за возможных нарушений сердечного ритма вследствие гипокалиемии, а также из-за возможной (повторной) остановки дыхания вследствие пареза (паралича) дыхательных мышц. Всем больным назначают кислород. В условиях стационара оценивают pO_2 арт.: если его уровень (несмотря на проводимую кислородотерапию) ниже 50 мм рт. ст., ребенка интубируют, проводят ИВЛ с положительным давлением на выдохе. Судорожный синдром купируют назначением бензодиазепинов по общим правилам. Перед промыванием желудка рекомендуют ввести 10 мг реланиума в мышцу. Морфин не назначать даже при выраженном болевом синдроме!

При промывании желудка в условиях отравления Тl зарегистрированы нарушения ритма сердца, снижение pO_2 арт., ларингоспазм и перфорации пищевода. Промывание желудка проводят только при пероральных отравлениях. Поскольку Тl — металл, оказывающий прижигающее действие, промывают осторожно. Энтеросорбцию осуществляют обычным путем, каждые 2—6 ч, слабительные назначают только в условиях стационара (детям сульфат магния

в дозе 250 мг/кг) с первой порцией сорбента, предпочитая сорбитол; назначение слабительных прекращают при появлении сорбента в стуле. На 2—3 сутки энтеросорбцию повторяют

Инфузионная терапия включает кристаллоидные (калий, магнийсодержащие) и коллоидные растворы. При необходимости переливают кровь (Olson K. et al., 1990), при гипотензии проводят вольюттерапию, при рефрактерной гипотонии и шоке назначают вазопрессоры (допамин в дозе 5—15 мкг на кг/мин).

Специфическим, хотя и оспариваемым многими авторами средством является ферроцианид железа. Считают, что его назначение в дозе до 250 мг на кг/сутки (разделенной на 4 приема) через назо-гастральный зонд способствует «иммобилизации» внутриклеточного Тl с последующим его перераспределением в просвет ЖКТ (Meggs W. et al., 1994), при этом почечная экскреция яда снижается (Meggs W. et al., 1995), этот антагонист назначают до тех пор, пока Ae_{24} Тl не будет менее 0,5 мкг. Во время терапии ферроцианидом железа назначение солей калия прекращается

Вторым по значимости антагонистом является калия хлорид, назначение которого способствует экскреции Тl почками (Bank A., 1972). Рекомендуют по 500,0 мг калия хлорида внутрь каждые 4 ч на протяжении 6 дней. Однако у больных с неврологической симптоматикой существует опасность ее временного обострения (Rody D. et al., 1984).

Мнения относительно лечения Д-пеницилламином противоречивы. Считают, что препарат способен провоцировать перераспределение Тl в мозг из других компартментов (Rios C. et al.,

1992) и увеличивать летальность в эксперименте на животных (100% при лечении, 87% в контроле), однако вместе с ферроцианидом железа летальность составила 25% (ферроцианид+Д-пеницилламин), а при введении одного ферроцианида — 56% (Barroso-Moguel R. et al., 1994).

Эффективность унитиола в отношении Tl не подтверждена.

Из эфферентных методов лечения рекомендуют гемосорбцию на ранних этапах интоксикации (Olson K. et al., 1990) и гемодиализ при наличии признаков поражения почек. Назначение салуретиков в больших дозах не способствует усилению экскреции Tl.

Лечение осложнений проводят по общепринятым методам.

4.6. Отравления препаратами железа

Железа сульфат, железа глюконат, железа лактат и пр

Общие положения

Интоксикация препаратами железа встречается у детей часто, преимущественно в возрасте от 2 до 5 лет. Несмотря на то что за последнее время частота их стала несколько реже, по данным Санкт-Петербургской педиатрической реанимационной службы, они вышли на первое место как причина летальных исходов при отравлениях у детей.

Интоксикация обычно возникает в результате проглатывания ребенком небрежно храня-

щихся таблеток или драже, содержащих препараты железа, среди которых наиболее токсичен сульфат железа. Все большее употребление находят поливитаминные препараты, содержащие железо. Нередко это — вкусные лекарственные формы, которые дети охотно едят вместо конфет. Поэтому возрастает число отравлений связанных с поеданием поливитаминных препаратов. Но обычно отравления ими проходят благополучно.

Эпидемиология отравлений

Практически во всех странах отравления препаратами железа у детей являются наиболее часто регистрируемой и тяжелой формой интоксикации.

В 1991 г. Американская Академия Токсикологических Центров сообщила о 3578 случаях отравлений препаратами железа у детей до 6 лет, причем летальность вследствие этих интоксикаций составила 25% от общей «детской» летальности за 1991 г.

В целом, за период с 1986 по 1988 г. по данным Е. Krenzelok (1992) в США зарегистрировано 54168 случаев отравления железом, из них препараты без витаминов составили 17%, а с витаминами — соответственно, 83%. Но тяжелые отравления, в том числе с летальным исходом в 89%, были связаны с приемом препаратов железа без витаминов.

Токсикокинетика

Суточная потребность в железе взрослого человека — 15 мг, у детей от 4 месяцев до 3 лет — 8 мг. Более высокие дозы могут быть опасными.

Двухвалентное железо (Fe^{++}) интенсивно всасывается из двенадцатиперстной и тонкой кишок. Предварительно оно должно образовать водорастворимые (не выпадающие в осадок) комплексы с аминокислотами, пептидами, гемом, аскорбиновой, янтарной, щавелевой кислотами, фруктозой.

Всасывание в кишечнике — активный процесс, регулируемый фактором гемопоэтической транскрипции NF-E2. Всасывание начинается с взаимодействия Fe^{++} с апотрансферрином, содержащимся в щеточной каемке клеток слизистой оболочки. Образующийся комплекс с помощью эндоцитоза поступает в клетку, где превращается в клеточный трансферрин, транспортирующий железо к серозной поверхности клеток и экзоцитозом отдающий его в кровь. Клеточный трансфер-

рин (его активность зависит от меди) переносит железо только один раз. Следующую его порцию захватывает вновь синтезированная молекула апотрансферрина. Для его синтеза нужно время, примерно 4—6 ч. Поэтому прием препаратов чаще чем через 4—6 ч не увеличивает всасывание железа из кишечника. То же происходит и с большими его количествами. Находящееся в просвете кишечника железо (даже двухвалентное) вызывает раздражение слизистой оболочки и ее повреждение.

Полагают, что при высоком содержании железа в просвете кишечника происходит образование комплексных его соединений с глицином и серином, которые всасываются и проходят через клетку слизистой оболочки кишечника путем пассивной диффузии.

Избыток поглощенного клеткой слизистой оболочки железа откладывается в виде ферри-

тина, представляющего собой комплекс гидрата окиси железа с фосфатами и белком-апоферритином. Из ферритина железо иногда может быть утилизировано при анемиях, но обычно он вместе со слущивающимися клетками слизистой оболочки ($t_{0,5}$ которых = 3 дням) выводится с фекалиями из организма.

В крови двухвалентное железо под влиянием церулоплазмينا (феррокиназы) превращается в трехвалентное железо и соединяется со специальным белком — плазменным трансферрином (сидерофилином), транспортирующим его в органы кроветворения (костный мозг) или в органы депонирования (селезенка, печень). В тех и других органах железо находится в составе ферритина. Сам ферритин из тканей в кровь в норме не поступает, но при травматическом шоке, повреждении (прижигании) слизистой оболочки кишечника он поступает в кровоток, снижая реакцию сосудов на катехоламины, периферическую резистентность сосудов и артериальное давление. Капиллярным ядом является и не связанное с белками крови трехвалентное железо.

Основные пути утилизации железа включают:

- костный мозг, для синтеза гема (около 70%);

- клетки РЭС гепатоцитов (около 25%), где железо депонируется в виде ферритина и гемосидерина для последующего использования в электронно-транспортных биохимических системах;

- в синтезах миоглобина, цитохромов и других геминных ферментов (около 5%).

Считают, что если количество поступающего в организм железа является достаточным для суточной потребности, то комплекс ферритин—железо находится в депонированном виде в клетках кишечного эпителия (орган-мишень при отравлении!).

На рис. 15 представлен кругооборот железа в организме человека.

Во время апоптоза погибшие клетки кишечника удаляются из организма с фекалиями, со-

ответственно и удаляется непотребленное железо. Специфических путей для элиминации железа нет: 2/3 его выводится кишечником, 1/3 с мочой и десквамированным эпителием кожи. Суточное выделение железа составляет 1 мг/день, при алиментарной нагрузке — оно увеличивается до 2 мг/день.

Важно помнить, что железо является постоянно потребляемым продуктом в организме человека, поэтому существуют естественные пути его депонирования и утилизации. Гемоглобин содержит наибольшие количества железа (31 мг/кг массы тела у мужчин и 28 мг/кг массы тела у женщин), затем следует миоглобин (6 и 5 мг/кг массы тела у мужчин и женщин соответственно).

Тяжесть отравлений железом у детей младшего возраста трудно предсказать, но все же она зависит от количества принятого элементарного железа, а не от массы целого препарата.

Считается, что проглатывание менее 20 мг/кг элементарного железа — неопасно. Если принято 20—60 мг/кг элементарного железа, то может возникнуть интоксикация, тяжесть которой зависит от пиковой концентрации железа в крови, особенно если она превышает нормальную связывающую ее емкость (350 мкг/дл). Прием больше 60 мг/кг элементарного железа приводит к выраженной интоксикации (Rumack B., 1989).

Летальной дозой обычно считают 200—250 мг/кг элементарного железа, но у детей до года летальная доза может быть и меньше. Так, описана гибель грудного ребенка, проглотившего 10 таблеток сульфата железа (всего 130 мг элементарного железа; Azepa J., 1970).

В разных препаратах содержится неодинаковое количество элементарного железа: в порошке железа закисного сульфата — 10%, в железе лактате — 20%, в таблетках или драже гемостимулина — 25 мг, в ферроплексе — 10 мг, в феррокале — 40 мг и пр. (Машковский М. Д., 1993).

Патогенез отравления

Основу патогенеза отравления железом составляют: геморрагический некроз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, метаболический ацидоз, поражение печени, нарушение процесса свертывания крови и сосудистый коллапс.

В желудочно-кишечном тракте препараты железа вызывают жестокое раздражение и тяжелое повреждение слизистой оболочки с явлениями ее некроза. Всосавшееся железо (вероят-

но, в виде ферритина) вызывает расширение постартериоларных сосудов и депонирование крови в венах. Повышается проницаемость капилляров, в результате происходит выход жидкой части плазмы в ткани, возрастает гематокрит, вязкость крови. Из-за снижения венозного возврата крови снижается систолический выброс, ухудшается перфузия тканей кровью, развивается гипоксия и метаболический ацидоз.

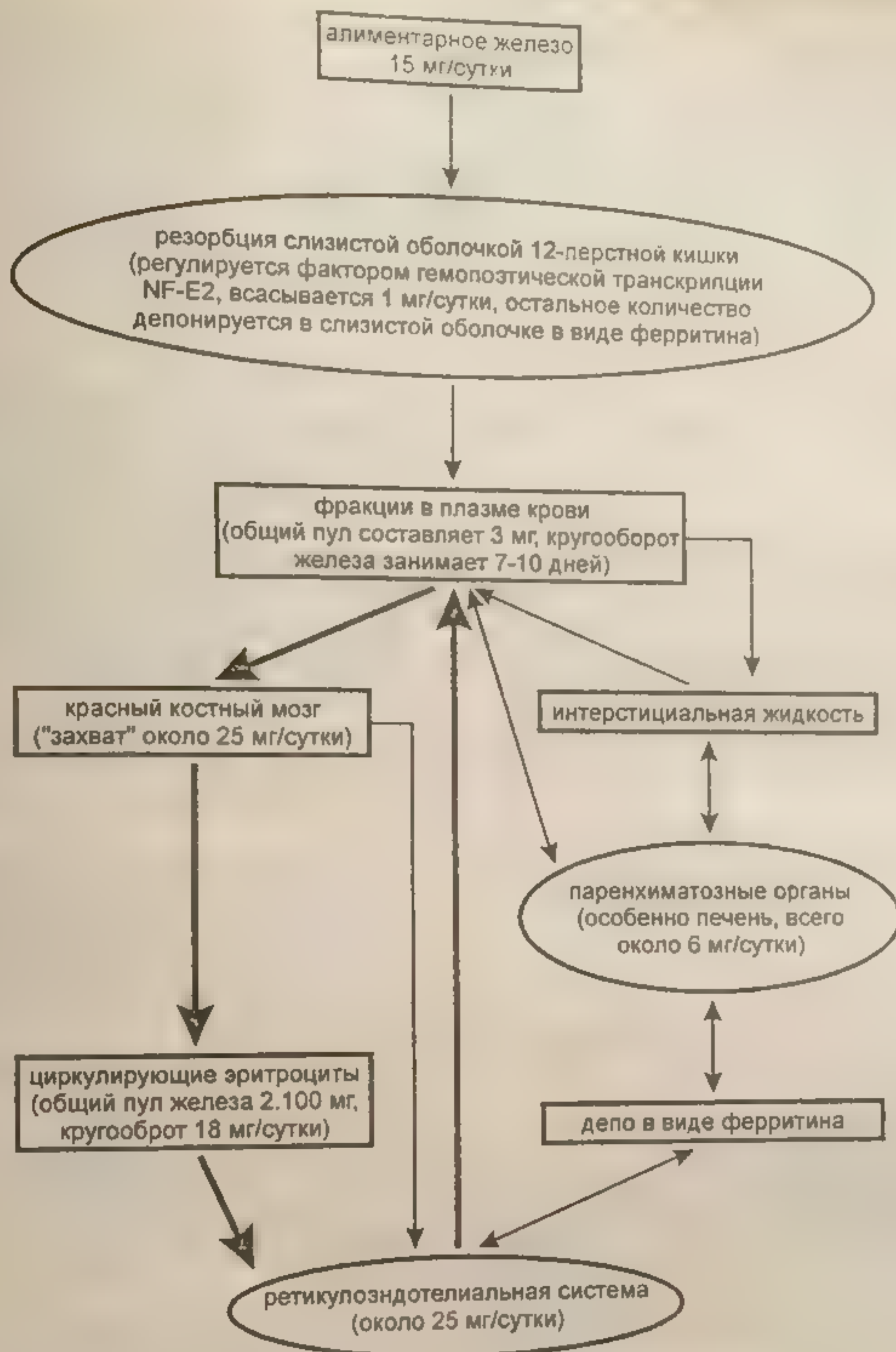


Рис. 15. Кругооборот железа в организме человека

После насыщения трансферрина железом оно устремляется из крови в ткани и клетки, особенно интенсивно в печень — первичное место его захвата. Сначала его захватывают купферовские клетки, а затем и паренхиматозные. Преимущественно железо накапливается в области крист митохондрий, где происходит транспорт электронов.

Гистологически некроз перипортальной части печеночной дольки более выражен. В этом заключается отличие гепатотоксического действия при отравления железом от поражения печени, вызываемого отравлением парацетамолом и четыреххлористым углеродом, которые рас-

пределяются преимущественно центрлобулярно. Процесс ПОЛ максимально выражен в краевой зоне 1 (см. схему 9), где концентрация железа наиболее высока и содержание кислорода также является максимальным. М.Тепебеим (1998) показал, что по гепатотоксическому действию отравления железом намного опаснее других типов интоксикаций потому, что регенерация пораженной печеночной дольки начинается именно с перипортальной зоны, повреждаемой в наибольшей степени при отравлении этим металлом. Автор рекомендует раннее применение антиоксидантов, в частности витамина Е.

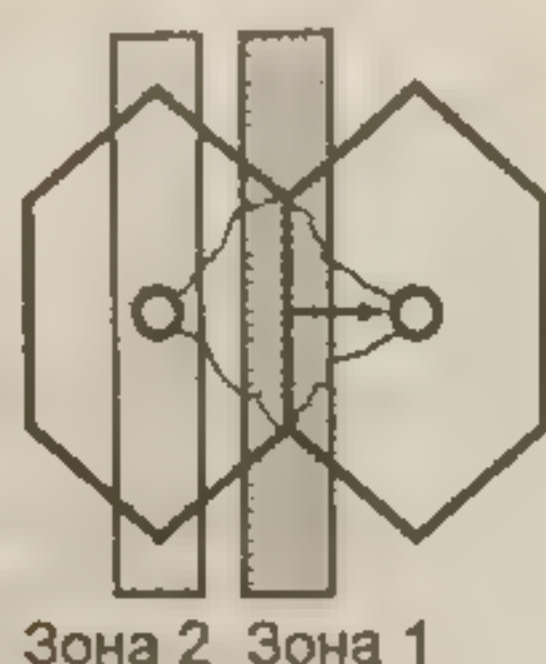


Схема 9. Строение печеночного ацинуса и точки приложения токсических веществ в его различных зонах (зона 1 — зона максимальной концентрации препаратов железа, зона 2 — максимальной концентрации парацетамола; стрелкой показано движение веществ в портальную вену)

Железо катализирует пероксидацию липидов в митохондриях, содержащих высокие концентрации полиненасыщенных жирных кислот, приводя этим к повреждению мембран митохондрий и к нарушению цикла Кребса и транспорта электронов.

Из-за интенсивного перекисного окисления липидов (ПОЛ) изменяется проницаемость мембран, что приводит к попаданию железа в митохондрии, нарушению транспорта электронов и аэробного обмена. Названные процессы особенно легко развиваются у детей раннего возраста, у которых отмечается недостаточность эндогенных восстанавливающих систем (супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и пр.).

Кроме того, железо может приводить к шунтированию электронных путей от обычной системы транспорта электронов. На внутренней поверхности мембраны митохондрий содержится фермент, способствующий переводу окисного железа (превалирующая форма железа при $pH = 7$) в закисное железо, которое немедленно опять превращается в окисное железо под влиянием кислорода митохондрий. В результате происходит шунтирование электронного пути, уменьшается окислительное фосфорилирование, образование АТФ, т. е. кислород может потребляться без образования АТФ (Robotham J., Lietman P., 1980).

Таким образом, в результате многогранного повреждающего действия железа на системном уровне проявляется поражение практически всех ФУС.

ЖКТ: прямое коррозионное действие на слизистую оболочку желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишок, развитие некрозов, перфораций стенок этих органов, ранних и поздних кровотечений, образование 3-го пространства из-за экссудации плазмы крови и(или) крови в просвет желудка и кишок.

Клинические проявления этого действия — болевой синдром, рвота кровью, мелена (при тяжелых и крайне тяжелых отравлениях).

Печень: некроз клеток печени с цитолизом и снижением их функции, в частности нарушение синтеза факторов свертывания крови (протромбина), наступающее через 12—18 ч.

Клинические проявления — печеночная недостаточность.

Кровь: снижение продукции тромбина, его действия на фибриноген, нарушение равновесия в системе свертывания и антисвертывания, лейкоцитоз.

Клинические проявления — кровотечения.

ССС: вазодилатация, нарушение «венозного кровообращения», гиподинамия, гиповолемия, гипотензия, кардиогенный шок, прямое токсическое действие на капилляры — увеличение их порозности.

Клинические проявления — гиповолемический и кардиогенный шок.

Почки: ишемия почек вследствие системной гипотензии, аккумуляция железа под капсулой и в тубулярном пространстве почек.

Клинические проявления — почечная недостаточность.

Метаболизм: нарушение аэробного обмена веществ, накопление органических кислот, развитие ацидоза, снижение толерантности к глюкозе (механизм неизвестен).

Клинические проявления — ацидоз и гипергликемия.

ЦНС: конкретные механизмы поражения неясны, возможно, что в результате совокупности нарушений (аэробного гликолиза, перекисного окисления липидов мембран и т. д.) возникает и развивается синдром оглушения, гипорефлексия, кома.

В табл. 39 представлены совокупные данные о системных эффектах железа в зависимости от стадии интоксикации им.

Степень тяжести интоксикации железом дозозависима (см. выше).

Существуют концентрационные соотношения, которые также могут служить ориентиром тяжести интоксикации. При концентрации железа в крови:

менее 10
обычно не Р
от 100—
легкой степ
от 350—
средней степ
от 500 д
ые формы
патией;
более 10
ным исход
Однако
ганизме мо
номерности
му считаю
отражают
тяжести к
ции в инте
та отравле
время экс
нее.

Стадия	
1	0.
2	2
3	4
4	
5	

менее 100 мкг% — симптомы отравления обычно не развиваются;

от 100—350 мкг% — возникает отравление легкой степени тяжести;

от 350—500 мкг% — происходит отравление средней степени тяжести;

от 500 до 1000 мкг% — формируются тяжелые формы интоксикаций с токсической гепатопатией;

более 1000 мкг% — сопровождается летальным исходом.

Однако быстрое распределение железа в организме может вносить несоответствие в закономерности «концентрация — эффект», поэтому считают, что представленные соотношения отражают взаимосвязь токсических уровней и тяжести клинических проявлений интоксикации в интервале времени не более 4 ч от момента отравления. Для взрослых — это короткое время экспозиции, для детей — обычно среднее.

Отравления лекарственными формами с медленно высвобождающимся препаратом сопровождаются более длительным нарастанием концентрации железа в крови.

В целом следует заключить, что:

— если у больного в течение первых 6—8 ч от момента интоксикации препаратами железа клинические признаки отравления не проявляются, то такому пациенту лечебные мероприятия далее не проводят, во всяком случае, тактика лечения не должна быть «агрессивной»;

— если у больного симптомы отравления препаратами железа проявляются в течение любого интервала времени (при осмотре врачом «первого контакта», в отделении интенсивной терапии и т. д.), то такая ситуация может свидетельствовать о тяжелой интоксикации, даже несмотря на благополучные данные химико-токсикологического анализа биосред.

Таблица 39

Стадии интоксикации железом и его влияние на функциональные системы
(сводные данные из различных источников)

Стадия	Время, прошедшее после приема железа	ЖКТ	ССС	ЦНС	Другие системы	Возможные причины
1	0—6 ч	Рвота, тошнота, диарея, мелена, боли в животе	Тахикардия, гипотензия, бледность, цианоз	Сомнолентность, сопор, кома	Гипергликемия, лейкоцитоз	Прямое коррозионное действие на слизистые оболочки, вазодилатация, увеличение порозности капиллярной стенки, бактериальная инвазия кишечной стенки, угнетение печеночной функции
2	2—24 ч	Усиление или ослабление симптомов фазы 1	Усиление или ослабление симптомов фазы 1	Сомнолентность		Токсическое действие железа, абсорбированного тканями
3	4—36 ч	Мелена	Артериальная гипотензия — шок	Сопор, кома	Отек легких	Экстравазация жидкой части крови, нарушение метаболизма
4	2—4 дня	Признаки печеночной недостаточности				Блокада работы митохондрий, некроз гепатоцитов
5	2—6 недель	Образование рубцовых сужений в желудке, нарушение функции кишечника				Репарация последствий коррозионного действия железа

Клиническая картина

Различают 5 стадий отравления железом (табл. 39).

Первая стадия возникает в первые 6 ч после проглатывания таблеток. Самым ранним симптомом является рвота, появляющаяся через 15—30 мин. Рвотные массы обычно коричневого цвета с примесью крови — следствие геморрагического гастрита, опасного для жизни. Вскоре появляется кровавый понос. Рвота и понос приводят к обезвоживанию. Нарастают симптомы сосудистого коллапса: резко падает артериальное давление, учащаются сокращения сердца, пульс слабый и частый. Появляется цианоз, развивается метаболический ацидоз. В это время можно обнаружить лейкоцитоз, гипергликемию.

В тяжелых случаях пульс и артериальное давление обнаружить не удастся. Сознание у ребенка затемнено, он не реагирует на окружающее. Вообще развивается шок, от длительности которого зависит прогноз.

Содержание железа в плазме крови в первые 2—4 ч может быть повышено, но из-за быстрого ухода в ткани его уровень в крови быстро снижается и может не превышать норму, в то время как у ребенка развивается тяжелейшее отравление.

Вторая стадия — «обманчивого спокойствия» может продолжаться до 48 ч, хотя обычно до 24 ч (с момента проглатывания таблеток).

Лабораторные, функциональные и химико-токсикологические исследования

Лабораторные исследования включают клинический анализ крови и мочи, гематологические исследования (время кровотечения, уровень протромбина, тромбоэластография, коагулограмма), контроль электролитов плазмы, КОС, уровень глюкозы крови, ферментов печени (выраженное увеличение трансаминазной активности и умеренное увеличение щелочной фосфатазы). Рентгенография желудка позволяет выявить рентгеноконтрастные таблетки и капсулы, однако следует помнить, что отсутствие рентгеноконтрастного материала в органах ЖКТ не исключает возможность отравления: у 70% пострадавших — обнаруживают ложно-отрицательные результаты (Lucio S., 1995).

Этот период характеризуется более или менее стабильным состоянием ребенка.

Третья стадия начинается через 12—48 ч после проглатывания яда. У ребенка вновь появляется рвота, понос, утяжеляется состояние шока с падением артериального давления, гипоперфузией тканей, гипогликемией. Повышается кровоточивость, могут развиваться отек легких, судороги, кома и смерть, т. е. развиваются признаки полиорганной недостаточности. Уровень железа в плазме крови при этом может быть в пределах нормы. В крови обнаруживают повышенную активность печеночных трансаминаз, свидетельствующую о повреждении этого органа.

Четвертая стадия (2—4 день) проявляется клинической картиной развернутой печеночной и почечной (редко) недостаточности: наблюдается гиперферментемия, кровоточивость, признаки «печеночной» энцефалопатии.

Пятая стадия (2—8 неделя) — развитие поздних осложнений и последствий интоксикации железом: формирование обструкции антрального и пилорического отделов желудка, стриктур кишечника, алиментарных нарушений, цирроз печени, неврологические и мнестические нарушения, возникающие из-за избыточного поступления железа в ткани мозга. Нередко у детей выявляют железодефицитную анемию.

Лечение

Принципы лечения отравлений железом включают:

1. Стабилизацию состояния больного, обеспечение дыхания, стабилизацию гемодинамики,

борьбу с гиповолемией, шоком и обезвоживанием. Одновременно готовятся к проведению ранней детоксикационной гемосорбции.

2. Удаление яда из организма.

Таблица 40

Некоторые лекарственные препараты и вещества, обладающие рентгеноконтрастностью

Препарат	Причина рентгеноконтрастности
Аспирин	Субстанция импортного аспирина покрыта рентгеноконтрастной оболочкой
Амитриптилина гидрохлорид	Оболочка таблеток
Препараты железа и других металлов	Субстанция
Метотрексат	Субстанция
Нистатин	Субстанция
Панкреатин	Оболочка таблеток
Калия хлорид (бромид, иодид, перманганат)	Оболочка таблеток, субстанция перманганата
Натрия салицилат	Субстанция
Верошпирон	Субстанция
Поливитамины	Субстанции веществ, входящих в витаминный комплекс

2.1. Удаление невсосавшегося яда.

2.1.1. Механический путь (назначение рвотных средств, если таблетки находятся в желудке, промывание желудка, удаление с помощью фиброгастроскопа; назначение слабительных средств, полное промывание кишечника — лаваж кишечника, лапаротомия — при невозможности удалить таблетки из желудка иным путем).

2.1.2. Нейтрализация (связывание железа путем назначения хелатообразователей и других средств).

2.2. Удаление всосавшегося яда.

2.2.1. Ранняя детоксикационная гемосорбция, обменное переливание крови, гемодиализ.

3. Лечение осложнений отравления железом (шока, обезвоживания, кровотечения, печеночной недостаточности и др.).

4. Лечение последствий отравления железом (поздних кровотечений, стриктур антрального и пилорического отделов, нарушений питания; диспансерный учет у гастроэнтеролога и др.).

Стабилизацию состояния больного проводят по общепринятым принципам (см. соответствующий раздел I тома).

Задачами врача при лечении отравленных являются: предотвращение всасывания железа, ускорение его элиминации, предотвращение или прекращение повреждения клеток.

Главное в лечении отравленных железом — своевременное назначение дефероксамина (десферала, десфероксамина) — противоядия, которое быстро связывает окисное железо, образуя с ним водорастворимый комплекс — ферриоксамин. Дефероксамин (ДФО) активнее других хелатирующих веществ в 10 раз. Он прочнее связывает железо, чем трансферрин. 0,01 мг ДФО связывает 9,35 мг элементарного железа (Moeschlin S., Schnider K., 1964).

В желудочно-кишечном тракте ДФО легко связывает окисное железо (трехвалентное), но не закисное. Для перевода последнего в окисленную форму в желудке нужно создать щелочную среду с pH выше 5—6. Для этой цели используют натрия гидрокарбонат. Образовавшийся в желудке и кишечнике ферриоксамин плохо всасывается и выделяется вместе с фекалиями. Введение ДФО внутрь резко ограничивает всасывание железа, снижает его влияние на слизистую оболочку и значительно снижает опасность летального исхода.

ДФО способен всасываться из желудочно-кишечного тракта, но для получения экстренного резорбтивного эффекта его лучше ввести внутримышечно или внутривенно (капельно).

Из плазмы крови ДФО проникает во внеклеточную жидкость, из нее внутрь клеток и даже внутрь митохондрий. В результате ДФО связывает железо и ограничивает его поступление в клетку; в клетке связывает немитохондриальное железо, а в митохондриях — избыток железа, предотвращая его активирующее влияние на ПОЛ мембран. В результате сохраняется активный транспорт электронов, образование АТФ.

ДФО в плазме крови, печени и других органах быстро трансформируется в неактивный метаболит, поэтому его нужно вводить повторно, через несколько часов (каждые 4—6 ч).

Образовавшийся комплекс ДФО с железом — ферриоксамин — медленно метаболизируется и в основном выводится путем клубочковой фильтрации с мочой, окрашивая ее в розовый цвет. Ферриоксамин — диализабельное вещество, которое можно удалить гемодиализом.

J. Robotham, P. Lietman (1980) начинают лечение отравившихся железом детей с внутри-

мышечного введения 2,0 г ДФО. Затем немедленно вызывают рвоту с помощью сиропа рвотного корня, стремясь удалить остатки таблеток. После чего приступают к промыванию желудка раствором, содержащим в 1 л 2,0 г ДФО и столько натрия гидрокарбоната, чтобы создать рН выше 5,0. Гидрокарбонат, как уже сказано, способствует переводу двухвалентного железа в трехвалентное, легко связываемое ДФО. К тому же гидрокарбонат может образовать плохо растворимые карбонаты железа, мало всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта. Вслед за промыванием желудка через зонд вводят полифепам.

Назначение рвотных средств безусловно способно «эвакуировать» определенное количество токсического материала, однако имеются две негативные стороны:

— назначение рвотных может оказывать маскирующий эффект;

— лаваж желудка является обязательной процедурой, особенно если в рвотных массах обнаруживаются фрагменты таблеток.

Следует помнить, что активированный уголь железо не адсорбирует! В отношении полифепам сведений о сорбционной емкости в отношении железа нет. Тем не менее проводить энтеросорбцию следует, поскольку наряду с железом ребенок может проглотить другие препараты, легко адсорбируемые углем или другими энтеросорбентами.

Назначение слабительных может быть полезным для удаления невсосавшихся препаратов железа из кишечника. В исследованиях *in vitro*, а также в экспериментах на животных было установлено, что гидроксид магния способен взаимодействовать с железом с образованием нерастворимого гидроксида железа и препятствовать его дальнейшей адсорбции, однако клинических исследований, подтверждающих эффективность гидроксида магния, пока нет.

После промывания желудка ребенку целесообразно сделать рентгеноскопию для выявления оставшихся таблеток железа. Промывание, проведенное «до чистых промывных вод» не является критерием полной эвакуации железа. Иногда препараты железа прочно фиксируются в складках стенки желудка и их удаление представляет большую трудность. При положительном результате рентгенологического обследования промывание желудка повторяют или применяют другие методы извлечения таблеток (с помощью фиброгастроскопа).

Следует упомянуть еще об одном способе эвакуации железа из желудка — лапаротомии и гастротомии. Конкременты железа обладают большой адгезивностью и прилипают к стенке

желудка. «Отмыть» их сложно. В таком виде, с одной стороны, железо продолжает всасываться, а с другой — оказывает местнораздражающее действие, которое проявляется в развитии геморрагических инфарктов, перфораций и т. д. В отношении этого метода ведутся постоянные дискуссии, многие зарубежные токсикологи считают, что если, несмотря на все проводимые мероприятия, извлечь фрагменты таблеток и капсул не удастся, то следует проводить гастротомию.

При интоксикации средней тяжести (без явлений сосудистого коллапса) рациональны повторные введения ДФО внутримышечно (с учетом первой дозы) через 4, 8 и 12 ч от начала лечения по 0,5 г. Суточная доза не должна превышать 6,0 г.

При тяжелой интоксикации с явлениями острой сосудистой недостаточности ДФО вводят внутривенно капельно в дозе 15 мг/(кг·час) в изотоническом растворе натрия хлорида или в растворе Рингера с лактатом. Вливание продолжают до тех пор, пока моча перестанет окрашиваться в розовый цвет.

Таким образом, показанием к назначению ДФО являются:

— признаки полиорганной недостаточности вследствие токсического действия железа, развившейся в ближайшее после отравления время — в течение 6 часов (тошнота, рвота, гипотензия, коагулопатия, нарушения ЦНС, метаболизма и др.);

— концентрация железа в крови более 350 мкг%;

— фрагменты таблеток в ЖКТ, несмотря на проведение промывания желудка;

— положительная «фармакологическая проба» с ДФО — окраска мочи в розовый цвет при пробном введении антидота.

Кому и как проводят «фармакологическую пробу» с ДФО?

Пациентам без клинических симптомов интоксикации железом, у которых тем не менее его концентрация в крови составляет от 350 мкг% до 500 мкг%. Назначают 50 мг/кг в мышцу. Положительным ответом считают окрашивание мочи ребенка комплексом ферриоксамина, наступающее в течение ближайших 4—6 ч после инъекции. Наличие розового окрашивания свидетельствует о необходимости проведения терапии этим препаратом. Однако следует заметить, что у некоторых больных, несмотря на высокие уровни железа в крови, окрашивания мочи в розовый цвет не происходит.

Следует отметить, что ДФО способен высвобождать гистамин, поэтому при быстром введении в вену (более 15 мг/(кг·ч)) может наблюдаться гипотензия, тахикардия, увеличение пульсового объема (1995).
Терапия — моча цвета (будущее) — конце выше 100 мкг% железа (уровень).
ДФО-терапия, особенно при дозах железа, необходимо для проведения или же когда железо находится в рвотных массах.
При выведении рвотной массы, учитывая, что ее дозировка на стадии интоксикации.
В первую очередь результаты диагностики железа и крови в основном два крайних случая: ДФО в дозе 18—24 г при отравлении.
В третью очередь при появлении ночной непереносимости (за сеанс), 2—3 дня.
Novass эффективен по способности превышать сроки при реальными.
Гемодиализ. Само собой —

даться гипотензия, покраснение кожи, чувство жжения, тахикардия и аллергические реакции. Увеличение дозы ДФО может сопровождаться пульмонотоксическим действием (Chepey K. et al., 1995).

Терапию ДФО прекращают, если:

— моча больного становится нормального цвета (будучи первоначально окрашенной);

— концентрация железа в крови становится ниже 100 мкг% (нужно помнить, что ДФО, связывая железо, может «занижать» его истинный уровень).

ДФО-терапия является необходимым мероприятием, однако при приеме гипертонических доз железа ДФО имеет свой «потолок», поэтому необходимо применять и другие методы лечения.

Промывание кишечника раствором полиэтиленгликоля проводят, если гемодинамика больного стабильная. Раствор вводят через назогастральный зонд, детям из расчета 0,5 л/ч; взрослым из расчета 2 л/ч. Это мероприятие особенно рекомендуется проводить, если концентрация железа в крови нарастает, несмотря на проводимые меры по его эвакуации из ЖКТ, или же когда при рентгенологическом контроле железо находится ниже pilorus.

При выборе метода активной экстракорпоральной детоксикационной терапии следует учитывать, что эффективность и направленность ее действия различны в зависимости от стадии интоксикации.

В первой — второй стадиях наилучшие результаты дает использование методов удаления железа и ферритина: заменное переливание крови в объеме, соответствующем приблизительно двум ОЦК ребенка, либо гемосорбция, в крайнем случае — гемодиализ (на фоне применения ДФО), возможно повторный с интервалом 18—24 ч при сохраняющейся клинике отравления.

В третьей—четвертой стадиях (желательно при появлении самых ранних признаков печеночной недостаточности) — интенсивный плазммообмен (двое суток подряд, в объеме 3 ОЦП за сеанс), затем по показаниям 3 ОЦП каждые 2—3 дня.

Novassaghi N. с соавт. (1969) показали, что эффективность обменного переливания крови (ОПК) по способности удалять свободное железо в 30 раз превышает ДФО-терапию, но вследствие быстрого распределения железа в ткани оптимальные сроки применения этой процедуры являются нереальными для существующих условий.

Гемодиализ (ГД)

Само железо путем гемодиализа извлечь нельзя — оно не растворимо в воде, однако

комплекс железа с дефероксамином водорастворим, поэтому ГД является методом выбора у пациентов с признаками почечной недостаточности, когда эти больные не в состоянии самостоятельно выводить комплекс

Гемосорбция (ГС)

Ранняя гемосорбция (+ДФО-терапия!) — оптимальный метод лечения отравлений железом, однако он не всегда доступен, причем сам уголь, как мы уже заметили, железо не сорбирует, однако сорбирует ферриоксамин (Yonker T., 1980)

Необходимо еще раз подчеркнуть важность рентгеновского обследования желудка и кишечника для выявления в них остатков таблеток железа или безоара-конгломерата, состоящего из выпавших в осадок белков желудочного сока и железа. Этот безоар может быть источником, медленно освобождающим железо и поддерживающим интоксикацию им. Опасность безоара тем выше, чем больше вводят в желудок растворов натрия гидрокарбоната. Если таблетки или безоар обнаруживают, то внутривенное вливание ДФО продолжают, даже если моча не окрашена в розовый цвет, в течение 24 ч (Robotham J., Lietman P., 1980).

При отсутствии ДФО можно использовать тетацин кальций (CaNa_2 ЭДТА), образующий в крови водорастворимые комплексные соединения с ионами железа и способствующий их выведению из организма. Но этот препарат по своей эффективности значительно уступает ДФО. Тетацин кальций вводят внутривенно капельно в изотоническом растворе натрия хлорида или в растворе глюкозы повторно с интервалами в 4—8 ч. Суточная доза препарата — 30—75 мг/кг массы ребенка.

Осложнения интоксикации (шок, кому, печеночную недостаточность, коагулопатию) лечат общепринятыми методами (см. соответствующий раздел I тома).

Больной нуждается в постоянном вливании жидкостей — изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы, плазмозаменителей — для поддержания нормального диуреза и выведения с мочой дефероксамина.

При возникновении сосудистого коллапса необходимо вливание крови, плазмы, плазмозаменителей, при необходимости глюкокортикоидов, норадреналина или мезатона. При сердечной недостаточности вводят строфантин.

Необходимо проводить борьбу с метаболическим ацидозом, вливая растворы натрия гидрокарбоната в соответствии с КОС.

При повышенной кровоточивости производят введение аскорбиновой кислоты, рутина, глюкокортикоидов, викасола и пр.

Для предупреждения вторичной инфекции следует назначать препараты антибиотиков.

Robotham J., Lietman P. (1980), учитывая механизм токсического действия железа и экстремальные данные, рекомендуют включить в лечение отравленных — антиоксиданты, такие как витамин Е, донаторы сульфгидрильных

групп. У нас в качестве антиоксидантов могут быть использованы унитиол, ионол (дибунол).

Учитывая интенсивное повреждение клеточных и субклеточных мембран, особенно в печени, можно порекомендовать назначение гепатопротекторов: эссенциале, легалона, силибора, катергена, рутина, кверцетина.

Особенности интоксикации, на которые следует обратить внимание

Токсикогенная фаза: попытаться определить, сколько миллиграмм железа проглотил ребенок, оценить степень интоксикации. При отсутствии симптомов интоксикации выполнить пробу с ДФО, при отсутствии реакции на пробу ДФО на догоспитальном этапе назначить ДФО в мышцу, в дозе 2,0 г. Больным с клиническими признаками отравления железом назначить ДФО в вену из расчета 15 мг/(кг·ч). Оставить зонд в желудке. При наличии кровотечения, особенно если причина его неизвестна и оно продолжается несмотря на меры по стабилизации состояния больного, проводят фиброгастро-

скопию. Больным со стабильной гемодинамикой и дыханием проводят промывание кишечника.

В стационаре провести стабилизацию состояния больного, выполнить забор проб крови, выполнить необходимые анализы. Оценить вероятность развития осложнений интоксикации.

После промывания желудка провести его рентгеноскопию. Бессимптомные больные, у которых концентрация железа в крови составляет менее 20 мкг%, тем не менее должны наблюдаться в стационаре в течение 6—8 ч от момента приема препаратов железа.

Случай отравления ребенка препаратом железа

Приводим случай (опубликованный доктором К. Cheney с соавт. в журнале «Clinical Toxicology», 33(1), 1995) благоприятного исхода лечения интоксикации железом при наивысшей когда-либо зарегистрированной в литературе концентрации этого яда в крови (текст сохранен без изменений).

Двадцатидвухмесячный мальчик доставлен в местное отделение Неотложной медицины с кровавой рвотой. Два часа назад его родители обнаружили пустую склянку из-под таблеток сульфата железа, в дозировке по 300 мг, и сосчитали, что мальчик принял около 50 таблеток. Мальчик в сознании, отмечается бледность кожных покровов. При промывании желудка извлечены 2 таблетки препарата железа, назо-гастральный зонд оставлен. При рентгеноскопии в брюшной полости контуры 30 таблеток. В Детский специализированный госпиталь доставлен спустя 5 ч от момента отравления на вертолете.

При поступлении состояние тяжелое: без сознания, кожные покровы бледные. АД 90/40, ЧСС 164 уд/мин, ЧД 34/мин, температура тела 37,2°C, из зонда выделяется алая кровь. На рентгенограммах во всех отделах ЖКТ регистрируется рентгеноконтрастное вещество, контуров таблеток нет.

Произведена катетеризация бедренных артерий, начата инфузия ДФО в физиологическом растворе в дозе 15 мг/(кг·ч), натрия бикарбоната и допина.

В ответе из лаборатории: концентрация железа в крови при его 5-часовой экспозиции — 2992 ммоль/л (16706 мкг%).

Сразу же после назначения ДФО моча окрасилась в розовый цвет.

Из-за риска развития шока заведен катетр Сван-Ганца.

Введение ДФО продолжалось в течение 12 ч. Доза была увеличена эмпирически до 25 мг/(кг·ч). После 12-часовой инфузии ДФО дальнейшее введение препарата прекращено из-за опасности развития его пульмонотоксического действия.

При повторном анализе крови (через 7 ч от момента отравления) концентрация железа составила 1952 ммоль/л (10901 мкг%).

Через 10 ч после отравления развились клинико-лабораторные признаки ДВС-синдрома — назначена свежезамороженная плазма.

Через 20 ч от момента отравления концентрация железа составила 54 ммоль/л (302 мкг%). АД 110/72, ЧСС 80 уд/мин, давление в легочной артерии 8 мм рт. ст.

На 2-й день госпитализации — ухудшение состояния, нарушение гемодинамики и микроциркуляции, признаки кардиогенного шока, выраженные нарушения дыхания. Давление в легочной артерии 20 мм рт. ст. Назначен нитропруссид, проведена интубация, ИВЛ. Вновь возникли признаки метаболического ацидоза. Лабораторные данные: билирубин 253,1 ммоль/л (14,8 мг%), ЛДГ 214, АЛТ 2,843.

Вновь назначен ДФО, в той же дозе, прерывистым курсом, до полного обесцвечивания мочи.

На 4-й день пребывания в госпитале давление в легочной артерии снизилось до 11 мм рт. ст., признаки кардиогенного шока стали проходить, однако в легких — диффузные затемнения, расцененные как рецидив ДВС-синдрома.

На ИВЛ ребенок находился в течение 10 дней, экстубация на 11 день, мальчик в

сознании, ориентирован, проявляет чувство голода

Исследование ЖКТ — обструкция на выходе из желудка, продолжено парентеральное питание, рентгеноконтроль через две недели — значительное улучшение состояния. Назначен курс дробного энтерального питания.

Выписан через 4 месяца от момента отравления в хорошем состоянии.

4.7. Нарушение калиевого гомеостаза при острых отравлениях

Общие положения

В настоящей главе рассмотрены отравления и состояния, сопровождающиеся развитием гипо- и гиперкалиемии. Они часто недооцениваются при острых отравлениях или расцениваются в качестве вторичных проявлений интоксикаций (как следствия нарушения КОС, концентрационной функции почек и т.д.). Однако существуют яды, избирательно повышающие или снижающие концентрацию калия в плазме крови.

При лечении нарушений калиевого баланса следует руководствоваться следующими основными положениями:

условиями, при которых возникли гипо- или гиперкалиемия;

механизмами нарушений калиевого гомеостаза;

проведением многократного контроля ионограммы;

обязательным мониторингом ЭКГ.

Отравления калием и гиперкалиемия развиваются при:

— случайном или преднамеренном приеме препаратов калия, а также при ятрогенном воздействии, когда препараты калия вводятся в избыточном количестве;

— отравлении веществами, увеличивающими концентрацию калия в плазме крови (дигоксин, бета-адреноблокаторы и другие хронотонические яды, калийсберегающие диуретики);

— сочетанном приеме веществ, вызывающих высвобождение калия клетками (противопухолевые средства, аргинин, индометацин, каптоприл);

— нарушении функции почек при острых отравлениях (см. том 1, гл. 8), а также при заболеваниях почек, предшествовавших отравлению (канальцевый ацидоз у детей, синдром Бартера, первичный альдостеронизм, синдром Лиддла и др.), в том числе вызванных лекарственными препаратами (миллином, пенициллином);

— изменении КОС вследствие острых отравлений ядами, нарушающими функцию

внешнего дыхания или метаболизм (изониазидом, препаратами железа), сопровождающимися развитием ацидозов (газового, метаболического);

— других заболеваниях, предшествовавших острому отравлению или возникающих в качестве сопутствующей патологии: миоренальный синдром у алкоголиков; травмы, сопровождающиеся разможением мягких тканей; отравление фенциклидином; рабдомиолиз при отравлении нейролептиками или серотониновом синдроме и т.д.

Гиперкалиемией считают состояние, когда уровень калия в плазме крови составляет более 5,5 ммоль/л.

Гипокалиемия при острых отравлениях чаще всего является следствием:

— приема препаратов, снижающих концентрацию калия плазмы за счет повышенного потребления его клетками (бета-адреномиметики, препараты инсулина), вытеснения его по конкурентному типу (соли бария), вследствие увеличения почечной экскреции калия различными механизмами (аминогликозиды, амфотерицин В, глюкокортикоиды с выраженной минералкортикоидной активностью, пенициллины, карбенициллин, леводопа, тиазидные и петлевые диуретики, корень солодки);

— изменения КОС вследствие острых отравлений ядами, нарушающими функцию внешнего дыхания или метаболизм, сопровождающиеся алкалозом (например, первичный гиперхлоремический алкалоз при отравлении хлором);

— потерю калия при диарее, в том числе вызванной назначением слабительных средств. Типичен для детей гипокалиемический гипохлоремический алкалоз при рвотах, сопровождающих токсический или инфекционный гастрит;

— ятрогенных воздействий (при проведении щелочного форсированного диуреза, длительного ощелачивающего диализа, терапия кортикостероидами);

— заболева
острому отрав
Бартера, Золли
гих заболеваний
ком кетоацидоз

Калиевый
бранными мех
мембранными
нальных систе
щечника).

Трансмемб
евый градиент
роны мембран
жи этих мем
регулируемых
покой равен
рации калия
потенциал ра
канального т
самим катион
и эндогенным
Изменение с
изменением
нов, следоват
калиемия со
ионного равн
го (дизгидри
новесия орг
главного рег
и его экскре
только тран
целом, а т
ность легки
низм экскре
чение для п
выведение к
ставлены с
Следует
канального
ществляющ
ковыми.

Приб

Тип вещества
Вода (мл)
Натрий (ммоль)
Калий (ммоль)
Хлор (ммоль)

— заболеваний почек, предшествовавших острому отравлению (миелолейкоз, синдромы Бартера, Золлингера—Элисона), или при других заболеваниях (например, при диабетическом кетоацидозе).

Гипокалиемией считают состояние, когда уровень калия в плазме крови составляет менее 3,5 ммоль/л.

Следует отметить, что гипокалиемия при острых отравлениях — явление намного более частое, чем гиперкалиемия.

Регуляция калиевого гомеостаза

Калиевый гомеостаз поддерживается мембранными механизмами почек и внепочечными мембранными механизмами других функциональных систем (легкими, толстым отделом кишечника).

Трансмембранный концентрационный калиевый градиент (140 ммоль/л с внутренней стороны мембраны клеток и 3—5 ммоль/л снаружи этих мембран) является одной из жестко регулируемых констант организма. Потенциал покоя равен -80 мВ. При увеличении концентрации калия в клетке до 8 мэкв/л, мембранный потенциал равен 0. Механизмы электрогенеза и канального транспорта калия обеспечиваются самим катионом (по электрическому градиенту) и эндогенными лигандами (см. том I, гл. 3). Изменение содержания калия тесно связано с изменением баланса других катионов и анионов, следовательно, первичные гипо- или гиперкалиемия сопровождаются нарушениями не только ионного равновесия (дизионии), но также водного (дизгидрии) и осмотического (дизосмии) равновесия организма. Почки выполняют роль главного регулятора концентрации ионов калия и его экскреции, тем самым поддерживают не только трансмембранный потенциал, но КОС в целом, а также компенсируют несостоятельность легких. Следует отметить еще один механизм экскреции калия, имеющий большое значение для практики клинической токсикологии: выведение калия кишечником. В табл. 41 представлены сведения об этом процессе.

Следует отметить, что в целом механизмы канального транспорта калия в системах, осуществляющих его регуляцию, являются одинаковыми.

В проксимальных канальцах почек калий реабсорбируется (до 90%). В дистальных канальцах происходит его секреция. Na^+/K^+ АТФ-аза и K^+/H^+ АТФ-аза являются наиболее изученными ферментами, обеспечивающими трансмембранный активный калиевый транспорт (в том числе во внепочечных механизмах его регуляции). Основными эндогенными веществами, регулирующими баланс калия, являются ренин, альдостерон, антидиуретический гормон и простагландины. Блокаторы простагландинсинтетазы (индометацин), особенно при сопутствующей патологии почек (мембранозный пролиферативный гломерулонефрит), способны увеличивать уровень калия плазмы до 7 ммоль/л (Tan S., 1979). После отмены индометацина развивался выраженный калиурез, а повторное его назначение вновь вызывало развитие гиперкалиемии.

В меньшей мере на экскрецию калия почками (при нормальной их функции) влияют: введение калия в составе инфузионной терапии, концентрация кальция и хлоридов в плазме крови, состав парентерального питания.

Следует также отметить и роль карбоангидразы в регуляции уровня калия, опосредованную через водород и гидрокарбонатные ионы. Благодаря физиологической роли K^+/H^+ АТФ-азы любое увеличение концентрации калия в клетке приводит к повышению секреции ионов водорода во внеклеточное пространство, и наоборот, снижение концентрации калия в клетке сопровождается уменьшением этой секреции. Последняя также зависит от pCO_2 , поэтому легкие являются косвенным участником регуляции калиевого гомеостаза.

Таблица 41

Приблизительное среднее количество воды и электролитов, проходящих ежедневно через толстую кишку
(Alexander-Williams J. et al., 1985)

Тип вещества	Поступает в кишку	Экскретируется с калом	Абсорбируется кишкой
Вода (мл)	1500	100	1400
Натрий (ммоль)	210	4	206
Калий (ммоль)	9	9	0
Хлор (ммоль)	105	2	103

Как уже упоминалось, внепочечная регуляция уровня калия в плазме крови обеспечивается Na^+/K^+ АТФ-азой и K^+/H^+ АТФ-азой, а также лиганд-контролируемыми каналами для калия (например, через М-ХРС) и вольтаж-контролируемыми калиевыми каналами, локализованными во многих органах и тканях. Внепочечная регуляция менее масштабна, однако при недостаточности функции почек экстраренальные механизмы экскреции калия могут играть существенную роль, например секреция калия эпителием толстой кишки и его выведение с фекалиями при почечной недостаточности (Pergone R. D. et al., 1994). Сами АТФ-азы служат объектом действия очень многих лекарственных веществ. Среди последних следует отметить инсулин, катехоламины, сердечные гликозиды, паратгормон, глюкокортикоиды, глюкагон, β -2-адреномиметики, АКТГ и многие другие лекарства.

Калий очень важен для организма, он является фактором, участвующим в деполяризации (или гиперполяризации) мембран (см. том I, с. 33), обеспечивает внутриклеточную регуляцию метаболизма, а также выполняет перmissive действие по отношению к некоторым лигандам. Например, в клетках инсулярного аппарата поджелудочной железы АТФ-зависимые калиевые каналы, формируя деполяризацию мембраны бета-клеток, играют роль триггерного механизма высвобождения инсулина (Dunne M. J., 1992).

В последние годы установлена важная роль мембранных каналов, специфически регулирующих прохождение ионов калия по градиенту концентрации и против него. На сегодня по

химической структуре выделяют около 14 типов таких каналов с различными их внутренними механизмами, поддерживающими мембранный потенциал клеток (Noack T., 1992). Все эти каналы разделяют на две принципиальные группы по механизму обеспечения мембранного потенциала. Различают: вольтаж-зависимые каналы (реагируют раскрытием поры на изменение потенциала мембраны и обеспечивают выход калия из клетки по градиенту концентрации, тем самым вызывают гиперполяризацию мембраны) и каналы «прямого входа» калия (inwardly-rectifying, по аналогии с лиганд-контролируемыми каналами мембран). Эти образования, в противоположность предыдущим каналам, обеспечивают изолированный вход калия в клетку, реагируя на изменение его внесклеточной концентрации (Jan L. Y., 1994). Таким образом, каналы последнего типа регулируют калиевый мембранный ток и при потенциале покоя, т. е. независимо от степени деполяризации мембраны и клеточных потерь этого катиона (Kubo Y et al., 1993). Знание этих процессов очень важно для понимания механизма нарушения калиевого гомеостаза, вызываемого несинапсotropными средствами.

В связи с выяснением роли калиевых каналов появился новый класс веществ — активаторов каналов калия — препаратов, вызывающих развитие гиперполяризации мембран (кромакалим, пиноцидил, никорандил), основное назначение которых направлено на лечение аллергических состояний и бронхиальной астмы. Указанный класс веществ является развивающимся и весьма перспективным, поскольку поз-



Схема 10. Системные эффекты гипокалиемии.

воляет управлять не только гиперполяризацией, но и деполяризацией мембран клеток исполнительных органов.

Соответственно, отравления препаратами подобного типа будут протекать с нарушением гомеостаза калия, в связи с чем мы и привели некоторые механизмы его обеспечения.

Клиника гипокалиемии

Острая гипокалиемия является следствием гиперполяризации мембран, из-за которой происходит сдвиг мембранного потенциала в отрицательную сторону и исчезает возможность развития потенциала действия в клеточной мембране. Соответственно, главным осложнением гиперполяризации будет нарушение проводимости в сердце и снижение его сократительной способности. Гипокалиемия различных степеней может увеличить длительность потенциала действия, пролонгировать рефрактерный период, тем самым создавать условия для возникновения аритмий по типу *ge-entry*, атриовентрикулярной диссоциации, развития желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. На ЭКГ отмечают снижение зубцов Т, интервала PR, депрессию сегмента ST, появление волны U, наиболее заметной в грудных (V₁—V₄) отведениях. Периферические сосуды расширяются, кожный покров теплый, влажный.

Гиперполяризация в клетках скелетных мышц приводит к развитию парестезий, мышечных болей и слабости дыхательной мускулатуры, которая чревата развитием недостаточности внешнего дыхания (см. схему 10).

Гиперполяризация гладкомышечных элементов органов ЖКТ ведет к снижению перистальтики, развитию тошноты, рвоты, обструкции кишечника.

Благодаря этим же механизмам при неврологическом обследовании обнаруживают сни-

жение рефлексов, тетанию, судороги (за счет снижения уровня кальция плазмы), развитие синдрома угнетения ЦНС.

В зависимости от уровня снижения концентрации калия в сыворотке крови, скорости развития гипокалиемии, характера токсина и сопутствующих метаболических нарушений (гипокальциемия, метаболический алкалоз, уровень хлоридов в крови) изменяется последовательность патологических синдромов, сопровождающих гипокалиемию. Прогностически наиболее неблагоприятно проявляются электролитные расстройства при отравлении солями бария и хлорохином (табл. 42), так как в этих случаях наблюдается наиболее низкий уровень калия в сыворотке крови (менее 2 ммоль/л) в сочетании с тяжелой гиповентиляционной дыхательной недостаточностью или остановкой дыхания. При гипокалиемии менее 3,0—2,8 ммоль/л следует, в первую очередь, помнить о возможности развития жизнеугрожающих аритмий и сердечной недостаточности, также требующих экстренной коррекции. В тех случаях, когда концентрация калия в сыворотке крови колеблется в пределах 3,5—3,0 ммоль/л, ведущим ее проявлением у ребенка будет парез кишечника. В отличие от других симптомов, сопровождающих гипокалиемию, коррекцию электролитных расстройств в такой ситуации обычно осуществляют в течение 24—36 ч.

Особенности гипокалиемических состояний при острых отравлениях

Отравления препаратами, снижающими концентрацию калия плазмы

Наибольшую токсикологическую значимость имеют эуфиллин, бета-2-адреномиметики и дру-

гие вещества, вызывающие развитие «адренергического» и «антихолинергического» синдромов (см. I том), а также соли бария, хлорохин и др. Механизмы развития гипокалиемии, воз-

Таблица 42

Тяжесть отравления хлорохином в зависимости от степени гипокалиемии

Тяжесть интоксикации	Концентрация калия плазмы (ммоль/л)
Легкая	4,06+/-0,47
Средняя	3,38+/-0,30
Тяжелая	1,85+/-0,46

никающей при отравлении представленными препаратами, различны.

1.1. Так, при отравлении эуфиллином существует прямая пропорциональная зависимость между C_{max} эуфиллина в плазме крови, гипокалиемией (на уровне 3 мэкв/л) и аритмией (Parr M. J. et al., 1990). M. Shennon (1994) установил механизм этой взаимосвязи, выявив обратно пропорциональную зависимость между снижением уровня калия в плазме крови и концентрацией адреналина в ней. Известно также, что бета-2-адреномиметики способны увеличивать количество активно функционирующих Na^+/K^+ АТФ-азных белков скелетных мышц, даже при введении в терапевтических дозах. Это было показано в клиническом эксперименте C. Tveskov с соавт. (1994).

Следует заметить, что избирательное действие лекарственных препаратов, а точнее их рецепторотропные эффекты, вносят свой вклад в клиническую картину гипокалиемии и интоксикации в целом. Возвращаясь к эуфиллину, следует заметить, что этот препарат, являясь блокатором фосфодиэстеразы и аденозинлитиком одновременно, увеличивает активность Na^+/K^+ АТФ-азы различными путями. У больных, в клинической картине которых доминирует диарея, рвота, респираторный алкалоз, гипокалиемия может быть выраженной. У ребенка с судорожным синдромом, рабдомиолизом, недостаточностью функций почек, метаболическим ацидозом (например, вследствие гипотензии) калий плазмы может не только не снижаться, но и увеличиваться, или же, снижение калия плазмы является незначительным и не отражает тяжести состояния больного (Rall T. W., 1982; Olson K., 1989).

1.2. В противоположность средствам, вызывающим развитие «адренергического» синдрома, соли бария и хлорохин вызывают жизнеопасную «жестко коррелируемую» с дыхательной недостаточностью гипокалиемию, с быстрым развитием остановки дыхания, которая, по мнению A. Jaeger с соавт. (1987) является главной причиной смерти

при этих отравлениях. Автор приводит классификацию отравлений хлорохином по степеням тяжести в зависимости от уровня калия плазмы (см. табл. 42).

В основе механизма гипокалиемии лежит блокада каналов калия, следствием чего является выраженное снижение внеклеточного уровня калия и увеличение его внутриклеточной концентрации. В таких случаях назначение панангина в составе инфузионной терапии является противопоказанным и крайне опасным!

1.3. Действие инсулина, введение которого стимулирует активность Na^+/K^+ АТФ-азы, также сопровождается развитием гипокалиемии (Bradberry S., 1995). По мнению A. J. Critchley с соавт. (1984), корреляция между гипогликемией и гипокалиемией обнаруживается не всегда и повреждение ЦНС происходит в основном за счет гипогликемии. Современные гипогликемизирующие средства создают «токсическую ситуацию», летальность при отравлении ими достигает 25% (Ellenhorn M., Barceloux D., 1988), особенно при применении препаратов длительного действия. Врачи испытывают трудности в определении сроков действия инсулинов при суицидальных попытках отравленных больных. В табл. 43 приводим некоторые временные характеристики действия инсулинопрепаратов.

Другие препараты, действие которых сопровождается снижением концентрации калия в плазме крови, представлены в табл. 44.

Особую опасность, в силу длительности действия, представляют пероральные гипогликемизирующие препараты, отравления которыми у детей являются очень тяжелыми. Несмотря на то что в клинической картине отравления главным фактором танатогенеза выступает гипогликемия, сопутствующую ей гипокалиемию часто упускают из виду. В табл. 45 приведены основные сведения о препаратах этой группы.

Следует отметить, что практически у всех пероральных гипогликемизирующих препаратов малые объемы распределения (до 1 л/кг), за исключением бигуанида фенформина (10 л/кг —

Таблица 43

Характеристика инсулинопрепаратов
(Санкт-Петербургские врачебные ведомости, 1993, с. 35—36)

Вид инсулина	Фирма, страна	Концентрация в ед./мл	Действие в ч		
			начало	максимум	длительность
Инсулины короткого действия					
Инсулин	СНГ	40	0,5	2—4	6—8
Суинсулин	СНГ	40	0,5	2—4	6—8
Моносинсулин	СНГ	40	0,5	2—4	6—8
Обычный илетин 1, 2 (регуляр)	«Лилли» США	40 100	0,5	2—4	6—8

Вид инсулина
Хумулин С*, Р* (регуляр)
Хумининсулин
Лилли Нормаль
Актрапид МС, НМ
Инсудрап (СПП)
Хоморал*
Веласулин Н*
Н-инсулин
Органсулин ПХ*
Суспензия цинк-инсулина аморфного
Инсулин-семилонг суспензия
Суспензия инсулин протамин (СИП)
Семиленте Илетин 1
Семиленте (МС)
Б-инсулин
Инсулонг (СПП)
Депот-инсулин
Хумулин 30, 70*
Рапидард (МС)
Оргасулин НПХ
Суспензия цинк- инсулина (ИПС)
Инсулин-лонг суспензия
Ленте (МС)
Ленте Илетин НПХ Илетин
Хумулин Н
Хумулин Л*
Хомофан
Монотард МС НМ*

Продолжение табл. 43

Вид инсулина	Фирма, страна	Концентрация в ед./мл	Действие в ч		
			начало	максимум	длительность
Хумулин С*, Р* (регуляр)	«Лилли» США	100	0,5	2—4	6—8
Хумининсулин Лилли Нормаль	«Лилли» США	40	0,54	1—3	5—8
Актрапид МС, НМ	«Ново» Дания	40 100	0,5	2,5—5	8
Инсулрап (СПП)	«Плива» Югославия	40	0,5—1	2—4	6—7
Хоморап*	«Плива» Югославия	40 100	0,5	2,5—5	8
Веласулин Н*	«Мерк», США	40	0,5	2—4	—
Н-инсулин	«Хехст» Германия	40 100	0,5	1—3	—7
Оргасулин ПХ*	«Органон» Нидерланды	40 100	0,5	2—4	6—8
<i>Инсулины средней продолжительности действия</i>					
Суспензия цинк-инсулина аморфного	СНГ	40	1—1,5	5—8	10—12
Инсулин-семилонг суспензия	СНГ	40	1—1,5	5—8	10—12
Суспензия инсулин протамин (СИП)	СНГ	40	2—4	8—12	10—18
Семиленте Илетин 1	«Лилли» США	40 100	1—2	3—8	10—16
Семиленте (МС)	«Ново» Дания	40 80 100	1—1,5	5—7	10—12
Б-инсулин	«Берлин-Хеме» Германия	40	1	3—6	10—18
Инсулонг (СПП)	«Плива» Югославия	40	1—2	5—9	12—16
Депот-инсулин	«Хехст» Германия	40 100	0,5—1	3—7	12—18
Хумулин 30, 70*	«Лилли», США	40	0,5	3—9	10—18
Рапмтард (МС)	«Ново» Дания	40 80 100	0,5	3—9	10—18
Оргасулин НПХ	«Органон» Нидерланды	40 100	1—2	4—8	13—17
<i>Инсулины продолжительного действия</i>					
Суспензия цинк инсулина (ИЦС)	СНГ	40	2—4	8—10	20—24
Инсулин-лонг суспензия	СНГ	40	2—4	8—10	20—24
Ленте (МС)	«Ново» Дания	40 80 100	1,5—2	4—13	24
Ленте Илетин 1, 2	«Лилли», США	40	1—3	6—12	18—26
НПХ Илетин 1, 2	«Лилли», США	40	1—2	6—12	18—26
Хумулин Н	«Лилли», США	100	1—2	3—10	18—20
Хумулин Л*	«Лилли», США	40	2	3—18	18—24
Хомофан	«Плива» Югославия	100	1,5	4—12	18—24
Монотард МС, НМ*	«Ново» Дания	40 80 100	1,5	4—12	24

Продолжение табл. 43

Вид инсулина	Фирма, страна	Концентрация в ед./мл	Действие в ч		
			начало	максимум	длительность
Протафан (изофан) МС, НМ*	«Ново» Дания	40 100	1,5	4—12	24
Актрафан МС, НМ	«Ново» Дания	40 100	0,5	2—12	
<i>Инсулин сверхдлительного действия</i>					
ИЦС К	СНГ	40	6—8	16—20	30—36
Инсулин ультралонг суспензия	СНГ	40	6—8	16—20	30—36
Ультраленте Илетин 1	«Лилли» США	40 100	4—6	14—24	28—36
Протамин цинк Илетин 1, 2	«Лилли» США	40 100	4—6	14—24	26—36
Хумулин У*	«Лилли», США	40	3	3—18	24—28
Ультраленте	«Ново», Дания	40	2—3	6—22	30—36
Ультратард МС, НМ*	«Ново» Дания	40 100	4	8—24	28

Примечание: * — человеческие инсулины, МС — монокомпонентный инсулин, НМ — многокомпонентный человеческий инсулин, дозировка для ручек-шприцев 100 ЕД/мл.

Таблица 44

Препараты, действие которых сопровождается развитием гипокалиемии

Препарат	Примечание
Кокаин	При остром отравлении, вследствие тахикардии
Диуретики	Особенно при передозировке петлевых и тиазидных препаратов
Дигоксин	Гипокалиемия (гипокалигемия) чаще возникает при хронической интоксикации
Пенициллин, карбенициллин, цефалексин	Гипокалиемия на фоне гипернатриемии и метаболического ацидоза при введении массивных доз натриевых солей антибиотиков
Хинидин	Вторичная гипокалиемия
Дисульфирам	При приеме препарата на фоне этанола
Натрия бикарбонат	Гипокалиемия на фоне гипокальциемии при коррекции метаболического ацидоза или проведении щелочного форсированного диуреза
Толуол	Гипокалиемия чаще возникает при хронической интоксикации
Глюкокортикоиды	За счет минералокортикоидной активности
Слабительные средства	Ускоренное выведение калия толстым отделом кишечника
Цезий, кадмий, таллий	Конкурентное вытеснение калия

в табл. 45 не указан). Биотрансформация этих веществ происходит в печени, а водорастворимые метаболиты выводятся почками.

2. Нарушения КОС, алкалозы

На схеме 11 представлена классификация алкалозов.

	Газовый	Алкалозы	Метаболический
Компенсированные		pH 7,400—7,450	
Субкомпенсированные		7,460—7,550	
Некомпенсированные		более 7,550	
Однонаправленные (алкалоз газовый + алкалоз метаболический)			
Разнонаправленные (алкалоз газовый + ацидоз метаболический)			

Схема 11. Классификация алкалозов.

Метаболический алкалоз развивается при неконтролируемой рвоте, диарее (отравления ФОС, холинэстеразами, галогеноводородами и т.д.), введении щелочей, промывании желудка (потеря кислых валентностей), при глубоких нарушениях белкового, углеводного обмена веществ, а также при применении мочегонных средств (лазикса)

Все названные причины приводят к развитию массивных калиевых потерь, требующих срочного их восполнения. Клиническая картина проявляется тошнотой, рвотой, возбуждением, сонливостью (при длительном времени экспозиции), развитием мышечной слабости, т.е. всеми признаками, характерными для гипокалиемии. Осо-

Таблица 45

Некоторые характеристики пероральных гипогликемизирующих препаратов (сводные данные)

Название препарата	EC ₅₀ (мг)	C _{max} (ч)	Связь с белками плазмы (в %)	Длительность действия (ч)	Элиминация	Примечание
Производные сульфанилмочевины (препараты первого поколения)						
Толбутамид (бутамид, орабет)	1000	3—5	90	6—12	Почками до 85% (в виде метаболитов); кишечником до 10%	Умеренная гипогликемия
Хлорпропамид	250	2—5	До 96	24—48	Почками до 90% (в виде метаболитов)	Наиболее выраженная гипогликемия
Производные сульфанилмочевины (препараты второго поколения)						
Глибенкламид (антибет, гилемал, даонил, манинил)	2,5 (до 15)	5	?	6—12	До 95% почками (в виде метаболитов)	Выраженная гипогликемия (за счет высвобождения инсулина); лейкопения, тромбоцитопения, парезы; расстройства чувствительности, поражения печени
Гликлазид (диабетон, предиап)	40—60 (до 320)	?	?	12—14	Почками до 60% (в виде метаболитов)	Оказывает антиагрегантное действие
Глибенурид	12,5 (до 75)	2—6	До 99	8—16	50%	Умеренная гипогликемия
Глипизид (глибенез, маниднэб)	10 (30)	1—3	До 99	6—10	?	
Гликвидон (глюренорм)	45 (до 180)	2—3	?	2—4	До 90% через ЖКТ	Короткий период гипогликемизирующего действия; антигипертензивное действие
Производные бигуанидов						
Метформин (глиформин, глюкофар)	До 2000	3—6	?	8—12	До 100% (почками)	Медленная резорбция, лактацидоз, диарея, нарушение всасывания вит. В ₁₂ в кишечнике
Буформин	До 200	2—4	?	4—6	До 60% (почками)	

бенность отравления хлором — гиперхлоремический газовый алкалоз!

У детей наиболее часто встречается гипокалиемический гипохлоремический метаболический алкалоз (алкалоз Дарроу), который является обязательным компонентом всех состояний, сопровождающихся повторными длительными рвотами (в том числе при острых отравлениях). Метаболические расстройства в этих случаях имеют следующий генез: потеря соляной кислоты при рвотах приводит к гипохлоремии, организм пытается ее коррегировать за счет почечной компенсации (увеличение канальцевой реабсорбции хлора и натрия), в процессе которой идет задержка натрия в обмен на уменьшение реабсорбции калия. Ее следствием является гипокалиемия.

Лабораторная диагностика и расчет

Включают многократные клинические анализы крови (гипокалиемия часто встречается у больных с миеломоноцитарным лейкозом), мочи, исследования КОС, калия плазмы, ионограммы в целом, pH мочи, ЭКГ, контроль функции почек (мочевина, креатинин), гемодинамики, гематокрита. При отравлении гипогликемизирующими средствами или при диабетическом кетоацидозе (глюкоза более 15 ммоль/л; pH менее 7,2; наличие кетоновых тел в моче) уровень глюкозы измеряют каждый час, а КОС и электролиты через каждые 2 ч от начала терапии (затем каждые 4 ч).

В литературе для расчета дозы калия, необходимой для коррекции гипокалиемии, предложены специальные формулы:

$$\text{Дефицит } K_{\text{анекл}} (\text{мэкв}) = 0,3 \times \text{масса тела (кг)} \times (4,5 - K_{\text{пл}}^+)$$

$$\text{Дефицит } K_{\text{внутрикл}} (\text{мэкв}) = 0,6 \times \text{масса тела (кг)} \times (150 - K_{\text{эритро}}^+)$$

Дыхательный алкалоз — следствие гипертермии, гипервентиляции, отравления салицилатами, сульфаниламидами, техническими жидкостями также возникает при компенсации метаболического ацидоза. Основное следствие — выведение углекислоты и нарушение карбоксилирования пировиноградной кислоты, сопровождающееся снижением (или блокадой) цикла Кребса. Низкое $p\text{CO}_2$ вызывает смещение кривой диссоциации оксигемоглобина, наблюдается высокая степень его сатурации (эффект Бора), нарушение метаболизма клеток. Клинически проявляется усилением частоты и глубины дыхания, одышкой, судорогами (за счет связывания ионизированного кальция плазмы), экстрасистолией, гипер-, гипотензией.

Однако оказалось, что при применении этих формул дефицит электролита удается коррегировать крайне редко, поэтому в практической работе их используют мало. Расчет дотации калия обычно проводят с учетом возрастных суточных потребностей ребенка в электролите. В среднем они равны 1,5 (старший возраст) — 1,8 (ранний возраст) ммоль/(кг·сут). В зависимости от степени гипокалиемии суточную нагрузку увеличивают в 2, а при сопутствующем метаболическом алкалозе — в 3 раза. В токсической стадии отравления дотацию калия, как правило, осуществляют внутривенно в виде растворов поляризующей смеси 10% раствор глюкозы с калия хлоридом (не более 0,5% концентрация) и инсулином (1 ед на 4—5 г глюкозы).

Следует также помнить о содержании основных ионов (в мэкв) в применяемых официальных растворах электролитов (табл. 46).

Таблица 46

Соответствие мэкв объемно-весовым единицам

Вещество	Объемно-весовые соотношения	Количество мэкв
KCl	10% — 10,0 мл	13,4 мэкв KCl
KCl	7,5% — 1,0 мл	1,0 мэкв
KCl	3% — 2,5 мл	1,0 мэкв
CaCl ₂	10% — 10,0 мл	9 мэкв CaCl ₂
NaCl	0,9% — 100,0 мл	15 мэкв NaCl
NaCl	10% — 10,0	15 мэкв
NaHCO ₃	4% — 100,0 мл	50 мэкв NaHCO ₃
NaHCO ₃	3% — 100,0 мл	35,7 мэкв

Принципы лечения больных с гипокалиемией

1. Стабилизация состояния больного.
2. Удаление невсосавшегося яда и проведение энтеросорбции. Следует помнить, что при отравлении гипокалиемическими ядами, особенно барием, быстро развивается мышечная слабость, что создает условия для аспирации содержимого желудка. При этом типе отравления в состав жидкости для промывания целесообразно вводить сульфат магния или натрия, так как они взаимодействуют с солями бария, образуя нерастворимые сульфаты.

3. Инфузионная терапия калием: осуществляют под контролем уровня калия в плазме крови, единственной «заменой» прямого определения калия плазмы является постоянный мониторинг ЭКГ. Следует помнить, что 6,0 г KCl эквивалентны 81 ммоль K^+ .

- 3.1. Умеренно выраженная гипокалиемия (3—3,5 ммоль/л) обычно не сопровождается жизнеопасными нарушениями ФУС. Хлорид калия назначают в составе инфузионной терапии из расчета не более чем 2—3 мэкв/(кг·ч) и скоростью не более 0,25—0,5 мэкв/(кг·ч) (у детей).

Длительность введения оценивают по средней суточной потребности мэкв/(кг·ч) и выявленному дефициту по ионограмме и клиническому эффекту. Приготовленные растворы калия смешивают с глюкозой так, чтобы концентрация раствора калия в смеси не была более 0,5%, и вводят в центральные вены (предпочтительный путь).

- 3.2. При жизнеопасной гипокалиемии (отравление барием, хлорохином) калий вводят внутривенно до 420 мэкв в первые 24 ч (ориентир — 3 мэкв/кг массы тела), мониторируя ЭКГ. Очень большое значение имеет скорость введения раствора. Приготовленный на 400,0 мл 5% раствора глюкозы 1% раствор калия хлорида следует вводить в течение 1—1,5 ч (не более чем 20 мэкв/ч), высокая скорость инфузии даже при наличии гипокалиемии может приводить к нарушению ритма сердца и самой большой опасности — его остановке. Следует помнить, что если в качестве растворителя используется натрия хлорид, то его изотонические растворы следует разводить до концентрации 0,1%.

- 3.3. При гипокалиемии и сердечной недостаточности (не отравления инсулинопрепаратами и нейротропными ядами!) целесообразно использовать гиперинсулярную поляризующую смесь в расчете на 1 кг массы тела:

20% раствор глюкозы — 2,5 мл;

7,5% раствор калия хлорида — 0,3 мл;

инсулин — 1 ЕД

Смешать равномерно и ввести внутривенно в течение 45—60 мин., при выраженных электролитных расстройствах можно назначать 3 раза в сутки

Если гипокалиемия развивалась на фоне отравления (или терапии) диуретиками или за счет потерь через ЖКТ, наряду с калием следует восполнять содержание магния, натрия и хлора. Метаболический ацидоз, блокируя транспорт K^+ через мембраны, может приводить к развитию гиперкалиемии, особенно если отравление вызвано нефротоксическим агентом; в таких случаях лечение ацидоза является первостепенной задачей.

4. Форсированный диурез и гемодилюция должны проводиться с точным расчетом концентрации калия в плазме крови

5. Симптоматическая терапия и лечение осложнений.

Есть рекомендации при отравлении веществами, вызывающими усиление активности Na^+/K^+ АТФ-азы, назначать пропранолол, однако для его введения существует множество противопоказаний, к тому же, при отсутствии возможности отследить концентрацию препарата в плазме, может возникнуть феномен «рикошета», так как пропранолол является конкурентным антагонистом бета-адреномиметиков.

Следует помнить, что «перегрузка» калием также может вызвать феномен «рикошета» с развитием гиперкалиемии. Кроме того, у детей при быстрой ликвидации гипокалиемии может развиваться синдром Рапопорта: вторичная кома и судороги. Гипокалиемия вызывает гипокалиемию, поэтому при низкой концентрации K^+ в плазме необходима нормовентиляция.

Лечение больных с алкалозом является трудной задачей и выходит за рамки данного повествования, оно изложено в специальных руководствах.

Клиника гиперкалиемии

В основном возникает при блокаде Na^+/K^+ АТФ-азы ядами, аффинными этому ферменту (сердечные гликозиды), однако она может возникать в ответ на действие цитоплазматических ядов (цианидов, соединений фтора), нарушаю-

щих межклеточный обмен, вследствие которого снижается синтез АТФ. Вмешательство некоторых веществ в деятельность ренин-ангиотензиновой системы (бета-адреноблокаторы, каптоприл) также приводит к развитию гиперкалие-

мии, которая может развиваться достаточно интенсивно, от 0,3 до 0,9 ммоль/л в сутки (Vethune D., McKay R., 1978). Также гиперкалиемия возникает при приеме калийсберегающих диуретиков (амилорида, триамтерена). Наконец, гиперкалиемия возникает при отравлениях веществами, избирательно активирующими каналы калия (соединения фтора, кромокалим, пиноцидил). В отношении цианидов следует добавить, что они способны активировать кальцийзависимые калиевые каналы и этим вызывать гиперкалиемию (Latha M. V. et al., 1994). Отравления солями калия также являются причиной гиперкалиемии. Осложнения отравлений, вызывающих развитие почечной недостаточности, олигурии, рабдомиолиза, метаболический и респираторный ацидозы, а также быстрое перееливание крови, особенно поздних сроков хранения (больше 10—14 дней), и катаболические реакции приводят к увеличению концентрации калия в плазме крови.

Клинические проявления гиперкалиемии развиваются вследствие деполяризации клеточных мембран различных ФУС. Они также зависят от сопутствующих дисоний (по магнию, натрию), от исходного состояния КОС.

В органах ЖКТ возникает повышение тонуса гладких мышц, рвота, понос, боли в животе. В CCC — брадиаритмия, нарушение ритма сердца по механизму re-entry (за счет деполяризации, ускорения реполяризации и снижения скорости сокращения мышечных волокон). На ЭКГ отмечают депрессию сегмента ST, высокие зубцы T, увеличение интервала PR и комплекса QRS. Наиболее опасными нарушениями ритма при гиперкалиемии являются желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков. Со стороны нервной системы отмечают нарушение чувствительности в конечностях, спутанность сознания. Тонус мышц снижен вплоть до вялых параличей, в редких случаях происходит поражение дыхательных мышц (см. схему 12).

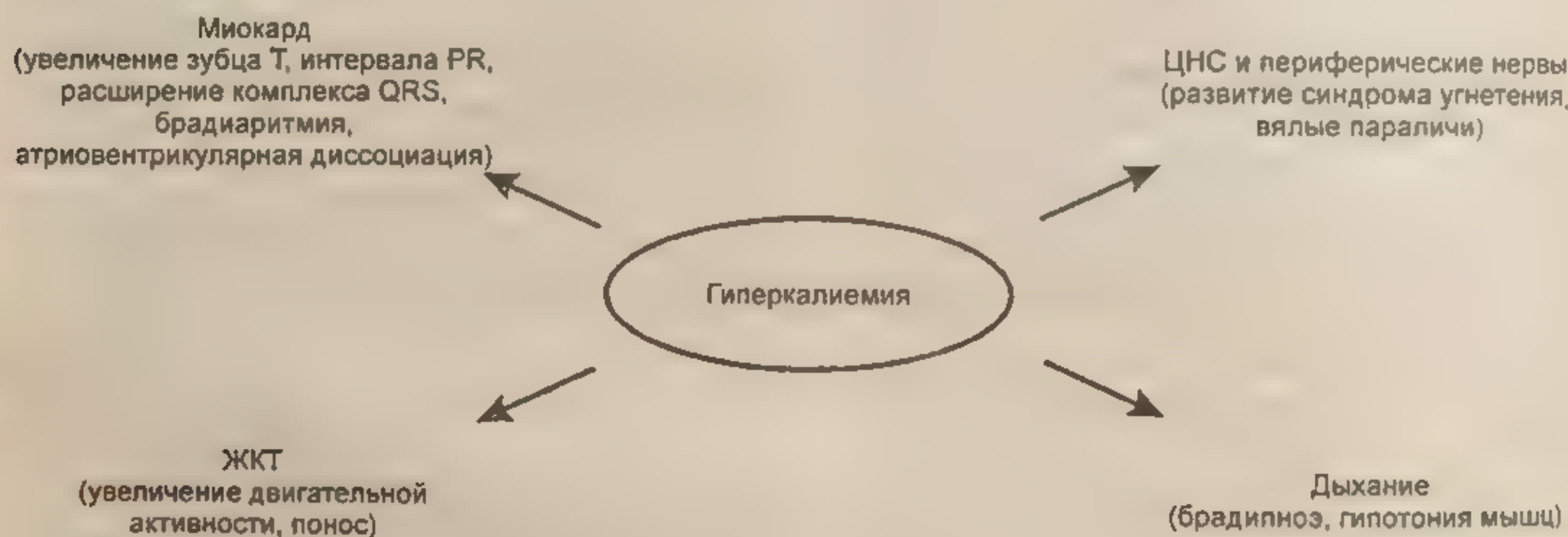


Схема 12. Системные эффекты гиперкалиемии.

Особенности гиперкалиемических состояний при острых отравлениях

1. Отравления препаратами, повышающими концентрацию калия в плазме крови.

1.1. Сердечные гликозиды. Механизм их токсического действия подробно представлен в гл. I (II том). Следует отметить, что в литературе есть сообщение о концентрации калия в плазме крови 13,5 ммоль/л после внутривенного введения 200 мг дигоксина (Reza M. J. et al., 1974). Еще в 1973 г. С. Bismuth с соавт. доказали наличие прямой связи между степенью гиперкалиемии и летальностью при отравлении гликозидами.

1.2. Отравления блокаторами ангиотензин-конвертазы. С раскрытием роли ангиотензин-ергической системы и специфических рецепторов к ангиотензинам (АТ-1 и АТ-2) широкое распространение для лечения гипертонической болезни, инфаркта миокарда получили вещества, блокирующие ангиотензин-конвертазу (Cody, 1994).

Ангиотензин II является наиболее мощным эндогенным вазопрессором, а АТ-2-рецептор избирательно регулирует активность каналов калия. Блокаторы ангиотензин-конвертазы высокоселек-

...ые средства
...е декапетида
...отелзин-II. В
...I не вызыв
...з уровень секр
...трансмиссию но
...ет арий-урети
...Участились
...прилом, энала
...отравлений ук
...и гиперкалием
...еских свойств
...группы изложе

Следует по
...лизиноприл яв
...единениями, в
...прил — вазоте
...мприл — алт
...проходят в орг
...после которого
...тими», поэтому
...сикации ими м

Препараты
...особенно резис
...натрия плазм
(Coulshed D. e

Препарат	f (%)
Каптоприл	60
Лизиноприл	25
Фозиноприл	36
Эналаприл	40

* 18% в неизмен

Лекарстве

Препарат
Калийсберега
Каптоприл, эн
Гепарин
Пенициллин
Индометацин
Салицилаты
Хрононегатив

тивные средства, которые нарушают превращение декапептида ангиотензина-I в октапептид ангиотензин-II. В отличие от последнего ангиотензин-I не вызывает вазоконстрикции, не влияет на уровень секреции альдостерона, не изменяет трансмиссию норадреналина, однако он оказывает натрий-уретическое действие.

Участились случаи отравления детей каптоприлом, эналаприлом. Клиническая картина отравлений указанными средствами включает и гиперкалиемию. Основные сведения о токсических свойствах отдельных представителей группы изложены в рамках настоящей главы.

Следует помнить, что только каптоприл и лизиноприл являются первично активными соединениями, все остальные средства (эналаприл — вазотек, фозиноприл — моноприл, рамиприл — алтак, спираприл — реномакс и др.) проходят в организме этап биотрансформации, после которого становятся активными «прилатами», поэтому клинические проявления интоксикации ими могут быть отсрочены во времени.

Препараты вызывают развитие гипотензии, особенно резистентной к лечению при дефиците натрия плазмы, и увеличение температуры тела (Coulshed D. et al., 1985). При отравлении наблю-

дается диссоциация «медиаторного» синдрома — слизистые сухие, перистальтика кишечника усилена. Может наблюдаться осиплость голоса, кашель и потеря вкусовых ощущений (механизм последних неизвестен), макулезная сыпь (каптоприл), боли в мышцах. Важной особенностью является гиперкалиемию и выраженная протеинурия. Кожный покров теплый, возможна гиперемия и пастозность конечностей: отеки лица, губ, носоглотки способны вызвать обтурационную дыхательную недостаточность.

Указанные изменения служат ориентиром для лабораторной диагностики отравлений этими веществами. Препараты проникают через фетоплацентарный кровоток и способны оказывать тератогенное действие! В табл. 47 указаны некоторые показатели токсикокинетики представленных соединений, которые имеют очень важное значение для проведения лечения (см. ниже).

1.3. Отравление хлористым калием встречается редко, в основном в виде суицидальных попыток у взрослых и неосторожного съедания соли детьми.

Другие препараты, применение или отравление которыми вызывает гиперкалиемию, приведены в табл. 48.

Таблица 47

Показатели токсикокинетики блокаторов ангиотензин-конвертазы (данные из различных источников)

Препарат	Показатель							
	f (%)	Vd (л/кг)	T _{0.5} (ч)	Ae ₂₄ (%)	C _{max} (ч)	% связи с белками плазмы	ED (мг/сут)	EC ₅₀ (мг/л)
Каптоприл	60—70	0,8	2,2	38	До 1,5	30	25—100	0,5—5,0
Лизиноприл	25	2,4	12	До 100	До 3	0	5—40	До 3
Фозиноприл	36	0,13	11	До 40	До 3	Более 90	10—80	?
Эналаприл	40	1,7	11	До 60*	До 1,5	Менее 60	От 5 до 40	До 2,0

* 18% в неизмененном виде, остальное в виде эналаприлатов.

Таблица 48

Лекарственные препараты, применение которых сопровождается развитием гиперкалиемии

Препарат	Особенности гиперкалиемии
Калийсберегающие диуретики (верошпирон, триамтерен)	Особенно выражена при комбинации калия с диуретиками и салуретиками. Проявляется всеми явлениями, присущими деполяризации клеточных мембран и метаболическому ацидозу
Каптоприл, эналаприл	Особенно выражена при сочетании с нагрузкой калием или калийсберегающими диуретиками
Гепарин	У лиц с вторичным альдостеронизмом
Пенициллин	При назначении массивных доз калиевой соли антибиотика
Индометацин, пироксикам, ибупрофен	Зарегистрированное специфическое осложнение
Салицилаты	Как следствие компенсаторного метаболического ацидоза
Хрононегативные яды (ФОС, пропранолол)	Снижение сократительной способности миокарда

2. Нарушения КОС (ацидозы).

На схеме 13 представлена классификация ацидозов.

	Газовый	Ацидозы	Метаболический
Компенсированные:		pH 7,350	
Субкомпенсированные:		7,250—7,340	
Некомпенсированные:		менее 7,240	
Однонаправленные (ацидоз газовый + ацидоз метаболический)			
Разнонаправленные (ацидоз газовый + алкалоз метаболический)			

Схема 13. Классификация ацидозов по причине возникновения, направленности, степени декомпенсации.

Основная причина гиперкалиемии при ацидозах — диссоциация белков как оснований с целью связывания ионов водорода. Вытеснение калия и натрия происходит по градиенту концентрации водорода, развиваются гиперкалиемия и гипернатриемия. Последняя сопровождается гипертонической гипергидратацией. При ацидозе почки «сбрасывают» ионы водорода и удерживают гидрокарбонат, последний вытес-

няет хлор по принципу равнозарядных ионов. Таким образом, метаболический ацидоз сопровождается развитием гипохлоремии, что следует учитывать при его лечении (исключение составляет почечный канальцевый ацидоз, характеризующийся гиперхлоремией). Необходимо помнить, что снижение pH крови на 0,1 сопровождается увеличением концентрации калия плазмы на 0,6 мэкв/л.

Принципы лечения больных с гиперкалиемией

1. Стабилизация состояния больного.

2. Промывание желудка при отравлении, проведение энтеросорбции и гипертонической клизмы.

3. Лечение гиперкалиемии (табл. 49).

3.1. Назначение антагонистов калия: для быстрого устранения эффектов калия применяют его антагонист — кальций, который вводят в вену из расчета 5—10 мл 10% раствора, что позволяет практически сразу устранить кардиальные и нейромышечные токсические эффекты калия. При необходимости дозу кальция глюконата (старшим детям и подросткам лучше хло-

рида) повторяют каждые 2—4 ч. Кальций снижает пороговый потенциал (потенциал действия) электровозбудимых клеток и таким образом увеличивает разницу между потенциалом покоя и потенциалом действия (см. схему 14).

Детям кальция глюконат вводят из расчета 20—30 мг/кг (внутривенно, медленно, в течение 5—10 мин). При неэффективности введение повторяют через каждые 10 мин до суммарной дозы 500 мг.

Длительность действия 2 кальциевых доз составляет около 1 ч, что позволяет выиграть время для проведения других мероприятий.

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ НЕ НАЗНАЧАЮТ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ!

3.2. Снижение концентрации калия в плазме крови.

3.2.1. Натрия бикарбонат в дозе 50 мэкв способствует быстрому входу калия в клетки. Эту дозу повторяют при необходимости через 1—15 мин. Эффект развивается через 10—20 мин после введения и длится в течение 1—2 ч (3% раствор натрия гидрокарбоната содержит 38 мэкв HCO_3^- в 100 мл; 4% раствор — 47,9 мэкв HCO_3^- в 100 мл; 5% раствор — 59,5 мэкв HCO_3^- в 100 мл).

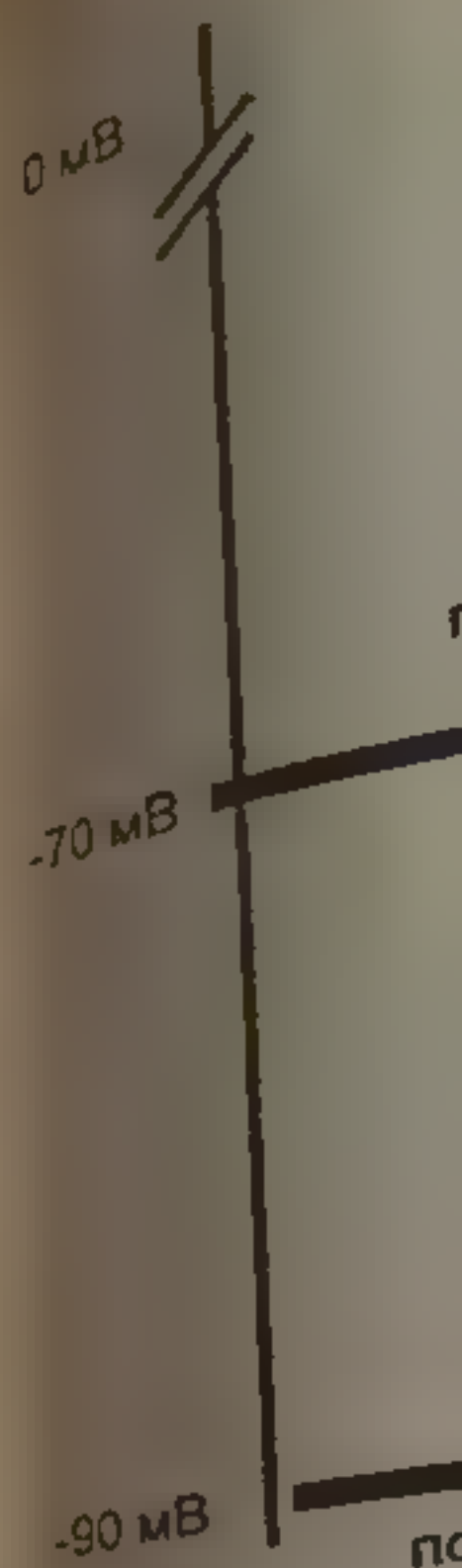
3.2.2. Комбинация 40% раствора глюкозы с инсулином (из расчета 0,5—1 г/кг на каждую единицу инсулина) также усиливает вход калия в клетку, причем эффект развивается не сра-

зу — в течение 30—60 мин, зато длительность его составляет несколько часов.

3.3. Выведение калия из организма.

3.3.1. «Провокация» осмотического поноса сорбитом (1—20 мл 70% раствора сорбитола каждые 2 ч до развития диареи), а также ректальное введение ионообменных смол (полисте-рола) из расчета 40,0—80,0 г/сутки дробными дозами. Следует отметить, что уровень калия при применении последнего метода снижается очень медленно.

3.3.2. Гемодиализ эффективно устраняет гиперкалиемию, особенно он показан больным с нарушением функции почек, проведение гемодиализа и назначение водной нагрузки кото-



Лекарства
Глюконат каль- 10% раствор; (100 мг/мл)
Гидрокарбонат натрия 7,5% раствор (1 мэкв)
Глюкоза 20% раствор
Инсулин
Ионообменная смола
Диализ

рым може-
ализ пока-
релитой ж

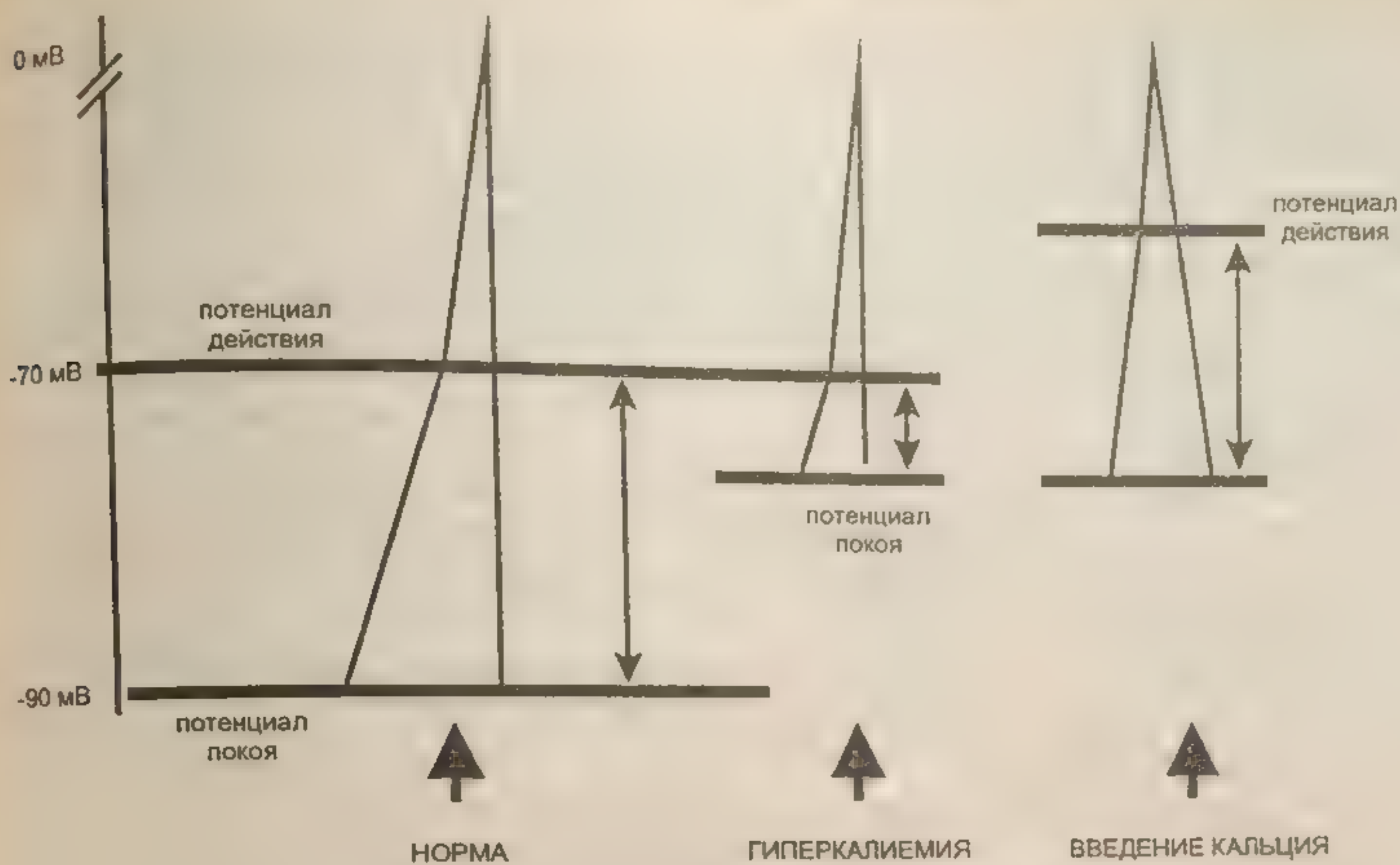


Схема 14. Влияние кальция на электровозбудимые ткани (нервную, миокард, мышечную) при гиперкалиемии
(↑ — разница между потенциалом покоя и потенциалом действия)

Таблица 49

Терапия гиперкалиемии

Лекарства	Дозы и пути введения	Начало и продолжительность действия	Способ действия	Примечания
Глюконат кальция 10% раствор; (100 мг/мл)	20 мг/кг внутривенно в течение 5 мин, можно повторить дважды	Начало немедленно, продолжается 60 мин	Противодействие электрофизиологическим эффектам гиперкалиемии	Постоянный контроль ЧСС, прекратить инфузию, если ЧСС менее 100 уд/мин
Гидрокарбонат натрия 7,5% раствор (1 мэкв/мл)	1—2 мэкв/кг внутривенно струйно или инфузия в течение 20 мин	Начало через 20 мин, продолжительность 1—4 ч	Способствует переходу калия в клетку	Необходимо обеспечить адекватную вентиляцию. Не применять вместе с кальция глюконатом, чтобы не было выпадения осадка в шприце
Глюкоза 20% раствор	1—2 г/кг (5—10 мл)	Начало через 15—30 мин; продолжительность 3—6 ч	Способствует переходу калия в клетку	Нет
Инсулин	0,3 ед на 1 г глюкозы, инфузия в течение 2 ч			Необходим контроль за уровнем глюкозы в крови
Ионообменная смола	1 г/кг через рот в 70% растворе сорбитола или ректально в 30% растворе сорбитола каждые 6 ч	Начало — неизвестно	Удаление калия из организма	Удаляется К с фекалиями. Не применяют одновременно с антацидами
Диализ				Не препятствует другим методам

рым может вызвать осложнения. Также гемодиализ показан больным с перегрузкой ССС перелитой жидкостью, лицам с хронической недо-

статочностью кровообращения, так как назначение натрия гидрокарбоната может принести больше вреда, чем пользы.

4. Проведение инфузионной терапии с целью удаления яда имеет особенности. Гемодилюция важна при отравлении блокаторами ангиотензин-конвертазы. Здесь средством выбора является назначение больших количеств (до 2 л) изотонического раствора NaCl совместно с волюмтерапией (переливание плазмы или альбумина-оптимально). При развитии олигурии (вследствие снижения фильтрационного давления в клубочках) назначают допамин в дофаминергических дозах (не более 5—7 мкг/(кг·мин)) на фоне восполнения объема, разводят препарат в изотоническом растворе натрия хлорида. При проведении инфузионной терапии следует учитывать возможный метаболический

ацидоз (если он имеет место). Для его устранения улучшают вентиляцию и газообмен в легких (см. том I, гл. 5). Мочегонные средства (салуретики) назначают с осторожностью после начала гемодилюции, вводят натрия гидрокарбонат (по формуле).

5. Лечение осложнений.

5.1. Таблетки калия хлорида могут оказывать прижигающее действие слизистой оболочки ЖКТ и впоследствии вызывать развитие стенозов.

5.2. Отравление блокаторами ангиотензин-конвертазы может сопровождаться развитием отека верхних дыхательных путей; в таких случаях надо применять гистаминоблокаторы (H_1 и H_2), глюкокортикоиды в возрастных дозах.

4.8. Отравления мышьяком

Осарсол, раствор калия арсенита — фаулеров раствор мышьяка, мышьяковистый ангидрид и др.

Общие положения

Острые отравления детей мышьяком встречаются очень редко, преимущественно при ошибочном использовании препаратов мышьяка вместо других порошкообразных веществ: сахара, детских присыпок и пр. Описаны отравления у детей, проглотивших мышьяксодержащие средства, используемые как боевые отравляющие вещества или как средства для уничтожения грызунов и насекомых. Н. Brugsch (1956) приводит случай смертельного отравления 2-месячного ребенка, в организм которого мышьяк попадал с молоком матери. Описана интоксикация мышьяком при полоскании горла раствором арсенита калия по поводу ангины Винсента, а также при использовании свечей, содержащих осарсол, и красителей, содержавших ртуть и мышьяк (Гусель В. А., 1977).

В древнем мире и в средние века мышьяк, наряду с СО и другими ядами, служил основным ядом, применяемым с целью убийства (Zilker T., 1998). Следует отметить, что в настоящее время частота обнаружения мышьяка в биосредах лиц, обращающихся за прижизненной экспертизой, также возросла.

Различают органические (диметиларсенид) и неорганические (AsO_3 , AsO_5) соединения мышьяка. Среди последних выделяют вещества, содержащие трехвалентный и пятивалентный элементарный мышьяк. Отдельную группу представляет мышьяковистый водород (AsH_3), который в виду высокой токсичности относят к сильнодействующим ядовитым веществам.

Токсикокинетика

Принятые внутрь или попавшие ингаляционно соли трех- и пятивалентного мышьяка быстро и полно всасываются особенно в тонком и даже в толстом отделах кишечника, поэтому степень абсорбции достигает 90%. На скорость абсорбции большое влияние оказывает размер частиц токсического соединения и состав принятой пищи. Описана транскутанная резорбция мышьяка, тем более выраженная, чем больше степень повреждения кожи, находившейся в контакте с ним. Соединения мышьяка распределяются неравномерно в различных органах; водорастворимые соли уже в течение 15 мин после введения в вену обнаруживаются в различных тканях (Basel R., 1959); период полувыведения (альфа-фаза) составляет не более 2 ч, оставшееся количество элиминируется в течение различного времени, от 3 ч до 7 дней. Считают, что в среднем $T_{0.5}$ неорганических соединений мышьяка составляет около 10 ч, у органических он достигает 30 ч. Органами-мишенями для него при остром воздействии явля-

ются печень, почки, мозг; при хроническом воздействии в большей степени — легкие, волосы, ногти, иными словами, ткани, содержащие высокий процент цистеина. Следует отметить, что мышьяк хорошо проникает через фето-плацентарный барьер и может вызвать токсическое поражение плода.

Биотрансформация неорганических солей мышьяка начинается с восстановления пятивалентных его соединений в трехвалентные. Это осуществляется при участии ферментов, содержащих сульфгидрильные группы. Затем происходит главная реакция биотрансформации: трехвалентные неорганические соли мышьяка подвергаются метилированию с помощью метилтрансфераз (см. рис. 16). Метилирование является многоступенчатым процессом детоксикации мышьяка, при котором происходит прогрессирующее снижение его токсичности (Парк Д., 1983).

При остром отравлении первично элиминируется 46—63% введенной дозы (Aposhian H.

et al., 1984), причем 95% яда удаляется почками, а 5% — кишечником, в среднем в течение 4—5 дней от момента его принятия. Оставшееся количество может длительно задерживаться в организме, в среднем на месяц (McKipney J., 1992). Весьма незначительное количество яда выделяется с потом и с десквамированными клетками эпителия кожи.

Крайне важно отметить, что в процессе биотрансформации мышьяка большую роль играют

нормальные резервы печени, в частности депозиты глутатиона, необходимого для подготовки вещества к процессам метилирования. Поэтому снижение запасов глутатиона (например, вследствие приема этанола, парацетамола, голодания, кахексии, воспалительных и дистрофических заболеваний печени и др.) играет драматическую роль при отравлении этим ядом (в средние века умышленные отравления мышьяком во время постных дней всегда были более успешными).

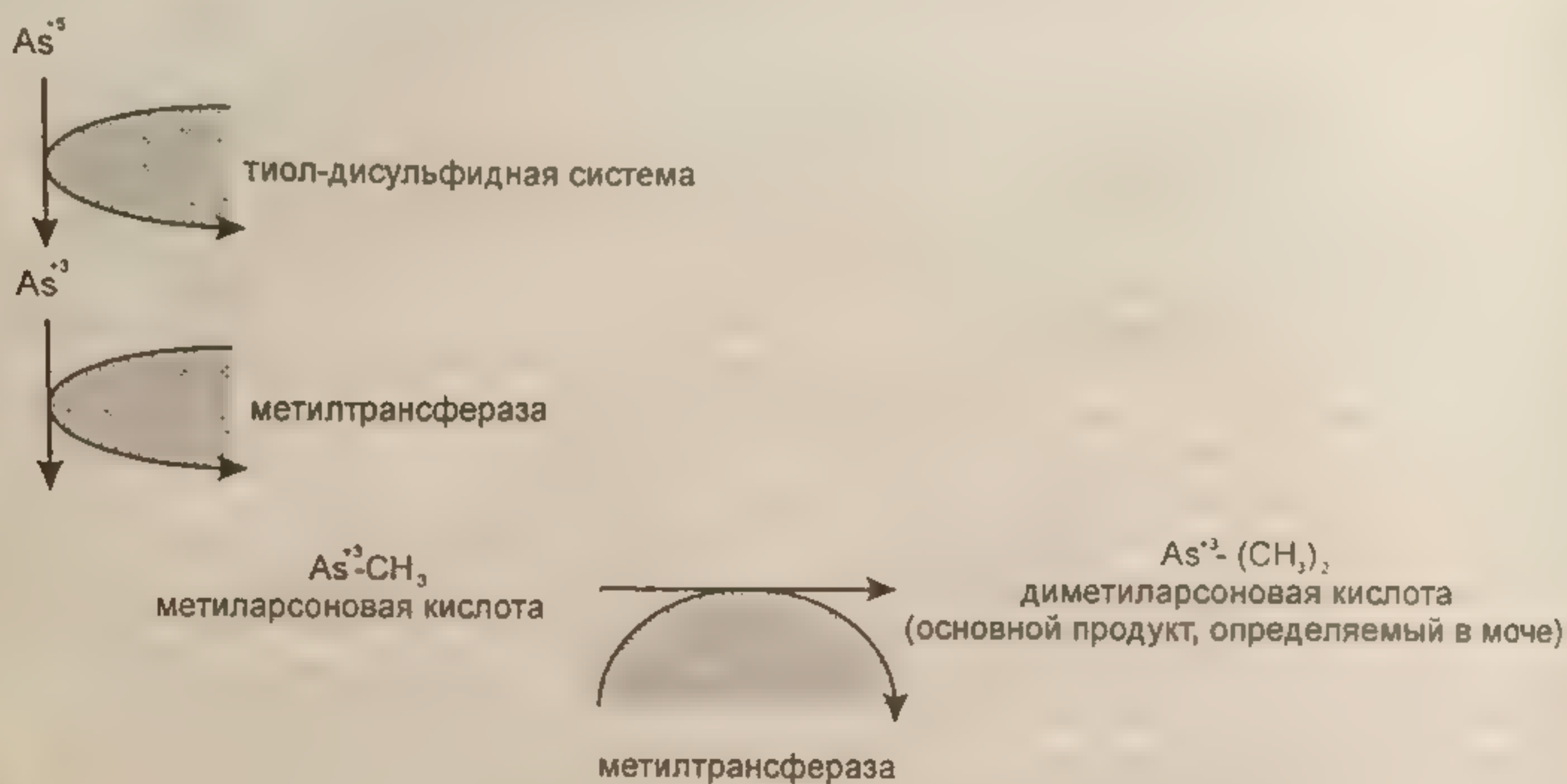


Рис. 16. Биотрансформация неорганических соединений мышьяка

Механизм токсического действия

Существуют различия в токсикодинамике трех- и пятивалентных соединений мышьяка. Основное действие As^{3+} направлено на блокаду пируватдегидрогеназного комплекса — сложного мультиферментного белка, который играет важнейшую роль в гликолитических процессах. As^{3+} блокирует сульфгидрильные группы кофакторов (например, липоевой кислоты), участвующих в переходе пирувата в активированный ацетат (Ац-КоА). Последствия этого процесса трудно переоценить: замедляется цикл лимонной кислоты из-за нарушения поступления субстратов, снижается ресинтез АТФ. Более того, тормозится образование щавелевоуксусной кислоты из пирувата из-за блокирования пируваткарбоксилазного ферментного комплекса. Поскольку оксалоацетат является «первым шагом» в ресинтезе гликогена, то страдают процессы глюконеогенеза, следствием чего является гипогликемия. В экспериментах на животных L. Szinicz, W. Forth (1988) показали, что трехвалентный мышьяк оказывает практически

избирательное действие именно на «пируватный» путь глюконеогенеза, не затрагивая цикл Кори (синтез гликогена из молочной кислоты), и другие источники ресинтеза гликогена. Трехвалентный мышьяк блокирует также активность глутатионсинтетазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы, что приводит к развитию дефицита глутатиона в печени и к ухудшению процессов детоксикации мышьяка, подготавливающих яд к метилированию.

Тиоловые ферменты являются одной из главных антиоксидатных гомеостатических систем организма человека (Соколовский В. В., 1993), недостаток их активности сопровождается снижением общей и специфической резистентности (например, мембран эритроцитов).

Важно подчеркнуть, что синтез ацетилхолина связан с гликолизом, особенно с переходом пирувата в ацетат. Последний является одним из источников синтеза медиатора. Поэтому отравления мышьяком сопровождаются клиническими проявлениями, свойственными

генерализованному дефициту холинергической реакции, например, периферической нейропатией.

Токсикодинамика пентавалентного мышьяка частично обусловлена его восстановлением в трехвалентный, что сопровождается развитием перечисленных процессов. Однако пентавалентный мышьяк оказывает и самостоятельное токсическое действие: As^{+5} по своей структуре (химическим свойствам и положению в таблице Д.И. Менделеева) сходен с неорганическим фосфором и может замещать последний в его биохимических реакциях (подобно тому, как ион хлора вытесняется ионом брома при отравлении им). Еще работами В. Vallee с соавт. (1960), а впоследствии М. J. Gresser (1981) показано, что As^{+5} «включается» в реакции гликолиза, катализируемые ферментом глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой (подобно тому, как

метил-допа «включается» в синтез ложного медиатора метилнорадреналина), в результате чего образуется не 3-фосфоглицерат, а 1-арсенио-3-фосфоглицерат, не способный участвовать в образовании АТФ. Более того, образование АТФ-арсената (вместо нативного АДФ) также нарушает нормальный синтез АТФ и в конечном итоге приводит к разобщению окисления от фосфорилирования.

Таким образом, можно заключить, что мышьяк оказывает многогранное повреждающее действие на гликолитические и окислительные процессы, разрушает естественную антиоксидантную систему организма и угнетает процессы энергообразования, что проявляется клинической картиной отравления в виде полиорганной недостаточности, обусловленной дефицитом энергии, с соответствующей этому дефициту клиникой отравления.

Клиническая картина отравления мышьяком

Она зависит от количества принятого яда, его качественной характеристики (органическое или неорганическое соединение), пути поступления в организм и преморбидного фона. Различают острую форму отравления, подострую и хроническую интоксикацию (см. табл. 50). При любой из них возникают сходные патологические процессы в виде множественного поражения ФУС, однако выраженность их клинических проявлений различна.

Клиническая картина острых отравлений соединениями мышьяка складывается из симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, сосудистой системы и нервной системы. Традиционно различают две формы отравления мышьяксодержащими соединениями у детей (Гусель В. А., 1977).

Желудочно-кишечная форма встречается наиболее часто: через 30 мин — 2 ч после поступления в организм яда возникают сильные боли в животе, повторные приступы рвоты с желчью и кровью, затруднения при глотании, приступы кишечных колик, понос, мучительная жажда. Эта форма острого отравления мышьяком напоминает заболевание холерой благодаря частому стулу, похожему на «рисовый отвар», иногда с кровью, приводящему к сильному обезвоживанию, а в связи с этим к выраженному упадку сил, болям в икрах и снижению температуры тела. Возникновение перечисленных симптомов связано с глубоким некротизирующим действием мышьяка на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а также с повышением проницаемости сосудов кишечника и нарушением всасывания жидкост-

ти в нем. Смерть при этой форме отравления может наступить уже через 1 ч или через 1—3 дня при явлениях сосудистого коллапса, который является следствием снижения тонуса сосудов и обезвоживания организма (Гусель В. А., 1977).

Важно помнить, что, вызывая дегидратацию тканей, за счет потерь с кишечником, отравление мышьяком сопровождается выраженной жаждой, чрезвычайной слабостью (по образному выражению одной больной: «...как разбитый грохот...»).

Вторая форма отравления мышьяком — паралитическая («нервная»): у отравленных в течение немногих часов возникают симптомы глубокого поражения центральной нервной системы — слабость, головная боль, бред, тонические судороги, потеря сознания, отек мозга, паралич сосудодвигательного и дыхательного центров.

Острота клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы (малый пульс, тахикардия, коллапс, цианоз, холодный пот) может быть настолько выраженной, что напоминает клиническую картину острого инфаркта миокарда или септического шока. На этом фоне часто возникают жизнеопасные аритмии, обусловленные увеличением интервала Q-T, что может сопровождаться развитием фибрилляции желудочков. В сообщении S. L. Weinsberg (1960) были представлены случаи отравления мышьяком с увеличением интервала Q-T и развитием желудочковых экстрасистол по типу торзад на протяжении нескольких дней от момента острого отравления. Позднее S. Gold-

Симптоматика отравлений мышьяком

Функциональная система	Острое течение	Подострое течение	Хроническое течение
ЦНС	Резкая слабость, энцефалопатия, судорожный синдром, кома	Элементы прогрессивного токсического поражения ЦНС: раздражительность, снижение памяти, работоспособности, поражение черепно-мозговых нервов	Элементы токсического поражения ЦНС
Периферические нервы	Острое развитие периферической нейропатии, сужение полей зрения	Прогрессирующая сенсорная нейропатия, моторная нейропатия, билатеральный синдром	Сенсорная и моторная нейропатии
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия, гиповолемия, шок, гемодинамический отек легких (токсический отек легких), миокардиодистрофия, синдром удлиненного Q-T, аритмия	Нарушения ритма сердца (нарушения реполяризации)	Неспецифичны
ЖКТ	Металлический вкус во рту, раздражение слизистых оболочек, тошнота, рвота, понос, боли в животе, токсический гастроэнтерит, гепатит	Периодически возникающая кишечная колика, потеря аппетита, потеря веса	Периодически возникающая кишечная колика, поносы, тошнота
Система дыхания	Дыхательная недостаточность, отек легких	Кашель, хрипы в легких, боли в грудной клетке, образование легочных инфильтратов	Кашель
Система крови	Гемолиз эритроцитов	Нарушение роста кроветворения	Анемия, агранулоцитоз
Почки	Острый канальцевый некроз, некрозы кортикальных отделов почек	Нарушение концентрационной функции почек	Нарушение концентрационной функции почек
Кожа	Раздражение при кожной аппликации	Алопеция, отек кожи, макулезная сыпь	Гипопигментация, гиперпигментация, кератоз, язвенные поражения кожи, базальноклеточная карцинома

smith (1980) и K. J. Beckman, J. Vanman (1991) описали случаи острого отравления мышьяком, когда аналогичные нарушения ритма сердца сохранялись до 5 недель.

Обе формы могут комбинироваться.

Иногда выделяют еще одну форму острого отравления мышьяксодержащими соединениями, называя ее *острым массивным отравлением* когда смерть наступает в течение нескольких часов из-за токсического действия мышьяка на миокард. При этом наблюдаются и симптомы поражения центральной нервной системы. Такая форма чаще возникает при приеме растворимых соединений мышьяка натощак.

При острых интоксикациях соединениями, содержащими мышьяк, у взрослых, реже у детей, могут возникать симптомы поражения периферической нервной системы: полиневриты, гиперальгезии, нарушения чувствительности, гипотония. Эти симптомы чаще всего появляются на 7—14 день после попадания в организм яда, но могут возникать и значительно раньше.

Нарушение трофики вследствие токсичной нейропатии проявляется при острых интоксикациях быстро, описаны случаи возникновения сенсорной нейропатии по типу «чулок» в течение 24 ч от момента отравления (Heuman A., 1956; Le Quesne P., McLeod J., 1977). Впослед-

ствии, в соматогенной фазе, присоединяется моторная нейропатия, мышечная слабость и выраженный болевой синдром. В среднем развитие аксональной дегенерации завершается в течение 1—3 недель, в это же время и появляются признаки токсической периферической нейропатии. При остром отравлении страдают почки. Картина микрогематурии, последующей анурии и полиурии развивается из-за нескольких факторов, чередующихся во времени: ишемических поражений почки (следствие синдрома малого сердечного выброса и нарушения гемодинамики), миоглобинурии, гемоглобинурии (вследствие гемолиза и рабдомиолиза), острых кортикального некроза и некроза клубочков (вследствие прямого токсического действия соединений мышьяка).

Иногда отравление мышьяком протекает с появлением желтухи из-за нарушения внутрипеченочного метаболизма гема, что сопровождается увеличением уровня билирубина в плазме крови.

Подострое течение интоксикации протекает в основном с клиническими проявлениями со стороны ЖКТ. Снижение АД умеренное. Такие больные напоминают пациентов с вирусным или бактериальным энтеритом. Эти больные предъявляют жалобы на металлический вкус во рту, от них может исходить запах «чеснока» (особенно при отравлении арсином). Однако следует помнить, что при отравлении таллием и селеном от больных также пахнет «чесноком». При подостром течении могут возникнуть язвенные поражения слизистых оболочек (и кожи при контакте с ней яда), токсические пневмонии

с характерным кровохарканием вследствие нарушения свертывающих свойств крови и гемолиза (из-за снижения осмотической резистентности эритроцитов). Рентгенологически такие пневмонии выглядят как интерстициальные с хорошо очерченным периваскулярным и перибронхиальным рисунком, особенно четко различимым в боковых проекциях. При подостром течении интоксикации также характерно поражение органов кроветворения в виде угнетения ростков костного мозга.

Хроническая интоксикация проявляется главным образом сенсорной и моторной периферической нейропатией; отмечаются признаки токсической энцефалопатии, хронического поражения легких (изнуряющий кашель), субфебрильной температурой, отечностью конечностей, постоянным чувством усталости и упадком сил. Со стороны органов ЖКТ отмечают периодически возникающие острые, схваткообразные боли в животе, длительные поносы, тошноту. Существенными являются кожные проявления при хронической интоксикации. Они включают в себя развитие алопеции или гиперпигментации кожи, кератоза ладоней, язвенных поражений кожи конечностей, развитие карциномы кожи; характерные изменения ногтей (появляются белые горизонтальные линии 1—2 мм длиной). Также страдают и органы кроветворения: развивается апластическая анемия и агранулоцитоз. Отмечена связь хронической интоксикации мышьяком с возникновением дискразий крови, опухолей мочевого пузыря, почек, предстательной железы, печени.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Лабораторная диагностика должна включать оценку деятельности практически всех функциональных систем. При функциональной диагностике обеспечивают оценку сердечно-сосудистой системы, контроль ЭКГ обязателен (мониторное наблюдение при тяжелых отравлениях!), рентгенографию легких (в трех проекциях!) и рентгенографию брюшной полости (неорганические соли рентгеноконтрастны и напоминают бариевую взвесь), оценку функции почек и печени; при химико-токсикологической диагностике измеряют концентрацию мышьяка в моче (при остром воздействии). Даже при остром воздействии экскреция мышьяка с мочой является волнообразной (из-за особенностей его биотрансформации), поэтому низкие его количества в моче не свидетельствуют об отсутствии интоксикации. Рекомендуются проводить измерение суточной экскреции мышьяка с мочой. Уровень его в моче, при однократном измере-

нии равный 50 мкг/л обычно соответствует клинической картине острой интоксикации (или при суточном количестве более 10 мкг/л). По данным М. Р. Kersjes с соав. (1987), тяжелая степень интоксикации соответствует концентрации в моче 198,5 мкг/л. При хронической интоксикации в анализ биосред включают волосы и ногти.

Превышение концентрации мышьяка в волосах и ногтях более 1 мкг/г тоже свидетельствует об отравлении им. Garcia-Vargus с соавт. (1991) указывают на необходимость измерения уропорфирина, экскреция которого при отравлении мышьяком повышена.

Еще в работе E.G. Young, R. Smith (1942) было показано наличие элементарного мышьяка в волосах через 30 ч после острого отравления. Волосы человека вырастают в среднем на 0,4 мм/день (ногти 0,1 мм/день), и этот факт следует учитывать.

Дифференциальный диагноз

Правильная диагностика отравлений при острых проявлениях интоксикации мышьяком всегда затруднительна, так как обычно такой диагноз выпадает из поля зрения врача, и только впоследствии, когда появляются симптомы поражения периферической нервной системы и проводят анализ биосред на его содержание, картина становится более ясной. Следует помнить, что прогрессирующая нейропатия и сопутствующие ей поражения ЖКТ на фоне анемии, лейкопении, увеличения интервала Q-T и сведений анамнеза имеют большое значение в постановке правильного диагноза. Периферическая нейропатия и диарея могут быть главными проявлениями интоксикации, однако часто встречаются при других заболеваниях:

— отравлениях таллием (особенность — угнетение глубоких сухожильных рефлексов, острые боли в суставах, отсутствие поражений органов кроветворения);

— отравлениях свинцом (доминирует преимущественно моторная, длительно развивающаяся нейропатия, характерные уровни свинца в биосредах);

— симптоме Гилльена-Барре — воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии (уровень белка в ликворе увеличен с первых дней заболевания до 500 мг/л);

— диабетической нейропатии (сенсорные нарушения более характерны, чем моторные и развиваются медленно);

— периферической нейропатии вследствие хронического алкоголизма (выраженные нарушения питания, алкогольный анамнез больного, улучшение состояния после назначения витаминотерапии — см. том I, гл. 2);

— острых отравлениях и хроническом приеме лекарственных препаратов, вызывающих развитие моторной и сенсорной нейропатии (кордарона, левомицетина, цис-платины, тетурама, гидралазина, изониазида, пиридоксина в высоких дозах, препаратов барвинка).

Лечение

Принципы лечения включают:

1. Стабилизацию состояния больного при остром отравлении, сопровождающемся гиповолемией, шоком, отеком легких, аритмией, кровотечением, нарушением водно-электролитного баланса.

2. Удаление невсосавшегося яда.

3. Проведение терапии хелатообразователями, эфферентные методы лечения отравления.

4. Раннее назначение парентерального питания.

Стабилизацию состояния больного проводят по общим правилам реанимации и интенсивной терапии (см. I том). Следует помнить, что при лечении аритмии препараты, увеличивающие длительность интервала Q-T (хинидин, новокаиномид, бета-блокаторы), противопоказаны; препаратом выбора является лидокаин. Объем инфузии также следует ограничить по сравнению с обычным назначением инфузионных сред из-за нарушений водно-электролитного баланса.

Оптимальным способом удаления мышьяка из ЖКТ является лаваж кишечника; при обнаружении контуров, сходных по рентгенологическим признакам с бариевой взвесью, проведение этой процедуры становится обязательным. Промывание желудка проводят по общепринятым правилам, лаваж кишечника проводят через назо-гастральный зонд. Учитывая особенности токсикокинетики соединений мышьяка, пер-

спективным методом удаления этого яда из кишечника является толстокишечный сорбционный диализ.

Специфическая терапия хелатообразователями включает применение унитиола (который также вводят и в желудок — 2—3 ампулы (по 5 мл 5% раствора) на стакан воды), образующего нетоксичные комплексы с мышьяком, выводимые почками.

Одновременно, и лучше как можно скорее, для обезвреживания уже всосавшегося яда вводят внутримышечно унитиол из расчета 0,05 г препарата или 1 мл 5% раствора на 10 кг массы больного: в первые сутки 3—4 инъекции, во вторые — 2—3 инъекции, в последующие 3—7 дней — 1—2 инъекции в сутки. Образующиеся в крови и тканях нетоксичные комплексы унитиола с мышьяком выводятся с мочой.

При отравлениях мышьяковистым водородом, являющимся гемолитическим ядом, антидотом является мекаптив (Мирошниченко И. Г., Петрунькина В. Е., 1974), который способствует окислению мышьяковистого водорода. Унитиол — восстановитель — осложняет течение отравлений мышьяковистым водородом, а потому противопоказан (Гусель В. А., 1977).

Среди других хелатообразователей следует отметить D-пеницилламин, который назначают внутрь из расчета 2 мг/кг (максимальная доза составляет 1 г/сутки) каждые 6 ч до снижения

концентрации мышьяка в крови. Рекомендация сле-
дует (1989), в к-
ноть действия
фоновой кислоты
амин и бр-
пришли к выводу
на следует пр-
ности двух друг-
ленных побочных
тошноту, рвоту,
кровотворения и
Джонсона.

С другой сто-
рической нервн-
эффект наблюда-
ному D-пеницил-
7 дней). В резул-
деление мышьяка
состояние больн-

Существует
тенна, выступа-
ления в качестве
однако последн-
комплексы с ми-
слом.

Одновремен-
менуют приме-
ства, усиливан-
мышьяка в ор-
Осложнения
представлены
последние год-
антител при
ком с неплохи-
питаний, одна-
тела себя не
1991).

Среди эфф-
мышьяка необхо-
ко из опубли-

Особенности

При остр-
сикодинамики
мышьяка вы-
во многих о-
му четко выд-
синдром при-
не представл-
токсикогенно-
ся черты «а-
мы»: рвота,
тия. Все же
вызывает б-

концентрации мышьяка в моче до 50 мкг/л. Эта рекомендация следует из работ Н. Керрел с соавт. (1989), в которых сравнивали эффективность действия 2,3-димеркапто-1-пропансульфоновой кислоты (аналог унитиола), D-пенициллина и британского антилюизита. Авторы пришли к выводу, что назначение D-пенициллина следует проводить только при недоступности двух других антидотов из-за многочисленных побочных эффектов, которые включают тошноту, рвоту, гипертермию, сыпь, угнетение кроветворения и развитие синдрома Стивенса—Джонсона.

С другой стороны, при поражениях периферической нервной системы хороший лечебный эффект наблюдали, назначая взрослому больному D-пенициллин (2 г в день в течение 7 дней). В результате лечения увеличилось выделение мышьяка с мочой и улучшилось общее состояние больного (Anginah et al., 1974).

Существует опыт применения N-ацетилцистеина, выступающего при данной форме отравления в качестве донатора монотиоловых групп, однако последние образуют менее стабильные комплексы с мышьяком по сравнению с унитиолом.

Одновременно с хелатообразователями рекомендуют применять метионин в качестве средства, усиливающего процессы метилирования мышьяка в организме (Mahieu P. et al., 1987). Осложнения терапии хелатообразователями представлены в разделе «Антидоты» (I том). В последние годы имеются попытки применения антител при хроническом отравлении мышьяком с неплохими результатами клинических испытаний, однако при острых отравлениях антитела себя не оправдали (Leikin J. B. et al., 1991).

Среди эфферентных методов выведения мышьяка необходимо отметить гемодиализ. Однако из опубликованных работ по вопросу срав-

нительной эффективности гемодиализа и хелатообразования, на наш взгляд, интересна одна. В работе N. D. Vaziri с соавт. (1989) представлены два случая острых отравлений этим ядом у больных с недостаточностью функций почек. У обоих пациентов однократное проведение 4-часового диализа по показателям клиренса превышало суточную экскрецию A_s^{+3} почками. Однако после восстановления функции почек количество яда, выделенного с мочой, превысило уровень экскретированного при гемодиализе. Авторы пришли к выводу об эффективности этой процедуры только в условиях почечной недостаточности.

Особое значение имеет операция частичного замещения крови, приводящая к очень хорошим терапевтическим результатам.

Есть сведения о положительном воздействии проведения гемосорбции при острой интоксикации (Shono T. et al., 1990).

Важными являются мероприятия по регидратации. Гиповолемическое состояние, вызываемое мышьяком, требует введения большого количества жидкостей, в том числе регос (Kamijo Y. et al., 1998). Необходимо проводить мероприятия по борьбе (см. I том) с обезвоживанием (внутривенное введение раствора электролитов, 5% раствор глюкозы), шоком и повышенной проницаемостью сосудов (анальгетирующие средства: морфин — детям старшего возраста, детям 2—3 лет — только промедол; глюкокортикоиды, аскорбиновая кислота и витамин P), с нарушениями кровообращения (переливание крови, плазмы и плазмозаменителей, внутривенные капельные вливания гидротартрата норадреналина или мезатона, средства, повышающие тонус сосудодвигательного и дыхательного центров), с ацидозом и гипоксией (внутривенное введение растворов натрия гидрокарбоната или трисамина, ИВЛ), с судорогами.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз, на которые следует обратить внимание

При остром отравлении особенности токсикодинамики и токсикокинетики соединений мышьяка вызывают патологические изменения во многих органах и ФУС организма, поэтому четко выделить автономный «медиаторный» синдром при данном типе интоксикации часто не представляется возможным, однако в ранней токсикогенной фазе отравления прослеживаются черты «активности холинергической системы»: рвота, диарея, периферическая нейропатия. Все же поливалентное действие этого яда вызывает быстрое развитие недостаточности

сердечно-сосудистой системы, функции печени, почек, поражение системы крови — т. е. полиорганную недостаточность. В токсикогенной фазе любое проявление токсического действия, развитие которого происходит на фоне поражения периферических нервов (сенсо-моторная нейропатия) и синдрома удлиненного Q-T, следует расценивать как потенциально опасное отравление мышьяком и проводить мероприятия, указанные выше.

В соматогенной фазе основное внимание уделяют поражению системы крови (развитие

агранулоцитоза и присоединение вторичной инфекции), нервной системы, особенно периферической. При легких и средних степенях острой интоксикации у 60% больных последствия периферической нейропатии проходят в течение 5 месяцев, у 15% — в течение 5—6 лет; у 5% — проявления токсической периферической нейропатии сохраняются более

5 лет (Chhuttani P. N. et al., 1967). После развития этой патологии назначение хелатообразователей считают неэффективным, редукция токсической нейропатии сопровождается выраженным болевым синдромом в нижних конечностях (Heuman A. et al., 1956). Токсическая энцефалопатия обычно необратима (Fincher RME. et al., 1987).

Бельго
уз.

Бельго
А. I.

Бельго
А. I.

Гусел
И.

Парк
Amdis

Th

Aposi
19

Audes
lo

Bank

Basel
ca

Beck
P

Bello
ve

Berg
U

Cava
n

Chen
/

Chut
2

Conn
i

Crit
Y

Dun
S

Fin

Gar

Gol

Gol

Gr

lav

It

Список основной литературы к главе 4

- Бельгова И. Н. Отравления свинцом // Отравления в детском возрасте / Ред. И. В. Маркова, А. М. Абезгауз. Л.: Медицина, 1977. — С. 192—196.
- Бельгова И. Н. Отравления препаратами ртути // Отравления в детском возрасте / Ред. И. В. Маркова, А. М. Абезгауз. Л.: Медицина, 1977. — С. 186—192.
- Бельгова И. Н. Отравления препаратами железа // Отравления в детском возрасте / Ред. И. В. Маркова, А. М. Абезгауз. Л.: Медицина, 1977. — С. 196—199.
- Гусель В. А. Отравления соединениями, содержащими мышьяк // Отравления в детском возрасте / Ред. И. В. Маркова, А. М. Абезгауз. Л.: Медицина, 1977. — С. 192—202.
- Парк Д. Биохимия чужеродных соединений. М.: Медицина, 1986. 243 с.
- Amdisen A., Carson S. W., Evans W. E., Shentag J. J., Jusko W. J. et al. Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Lithium Applied Therapeutics Inc, San Francisco, 1986. — P. 586—617.
- Aposian H. V., Carlier D. E., Hoover T. D. DSMA, DMPS, DMPA as arsenic antidotes // Fund. Appl. Toxicol. — 1984. V 4. P. 58—70.
- Audesirk G. Electrophysiology of lead intoxication: effect on voltage-sensitive ion channels // Neurotoxicology. — 1993. — V 14, — № 2—3 — P 137—147.
- Bank W. J., Pleasure D. C., Suzuki K. Thallium poisoning // Arch. Neurol. 1972. V 26 P 456—461.
- Baselt R. C., Cravey R. H. Arsenic // Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. Baselt R. C., (ed). Chicago: Year Book Medical Publ., 1989. P. 59—62.
- Beckman K. J., Banman J. L., Pimantel P. A. Arsenic-induced torsade de pointes // Crit. Care Med., 1991. V. 19. P. 290—292.
- Bellomo R., Kearly Y., Parkin G. et al. Treatment of life-threatening lithium toxicity with continuous arteriovenous hemodiafiltration // Crit. Care Med., 1991. V 19. P. 836—837.
- Berger O., Gregg D., Succop P. Using unstimulated urinary lead excretion to assess the need for chelation in the treatment of lead poisoning // J. Pediatr. — 1990. — V. 116. — P. 46—51.
- Cavanagh J. B., Fuller N. H., Johnson H. R. M. The effects of thallium salts with particular reference to the nervous system changes // Q. J. Med. — 1974. — V 43. — P. 293—319.
- Cheney K., Gumbiner C., Benson B. Severe iron poisoning treated with intermittent infusions of desferoxamine // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 1995. — V. 33. — P. 61—67.
- Chuttani P. N., Chawla L. S., Sharma T. D. Arsenical neuropathy // Neurology. — 1967 — V. 17. — P. 269 — 274.
- Connoley G., Menahem S. A possible association between neonatal jaundice and long-term maternal lithium ingestion // Med. J. Aust. — 1990. — V. 152. — P. 272—273.
- Critchley J. A., Proudfoot A. T., Boyd S. G. et al. Death and paradoxes after intentional insulin overdosage // Br. Med. J. — 1984. — V. 289. — P. 225.
- Dunne M. J. The physiology and pharmacology of ATP-regulated channels in insulin secreting cells // Potassium Channels Modulators / Ed. A. H. Weston, T. C. Hamilton — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. P. 110—143.
- Fincher R. M. E., Koecher R. M. Long-term survival in acute arsenic encephalopathy. Follow up newer measures of electrophysiologic parameters // Ann. J. Med. — 1987. — V. 82. — P. 549—552.
- Garcia-Vargas G. G., Garcia-Rangel A., Aguilar-Romo M. et al. A pilot study on the urinary excretion of porphyrins in human populations chronically exposed to arsenic in Mexico // Hum. Exp. Toxicol. — 1991. — V. 10. — P. 189—193.
- Goldsmith S. Arsenicum-induced atypical ventricular tachycardia // N. Engl. J. Med. — 1980. — V. 303. — P. 1096—1098.
- Goldstein G. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism // Neurotoxicology. — 1993. — V. 14, — № 2—3. — P. 97—101.
- Gresser M. J. ADP-arsenate: formation of submitochondrial particles under phosphorylating conditions // J. Biol. Chemistry. — 1981. — V. 256. — P. 5981—5983.
- Jusley B. M., Grufferman S. Thallium poisoning in cocaine abuse // Am. J. Emerg. Med. — 1986. — V 4 — P 545—548.
- Jaeger A. Hemodialysis in acute poisoning (abstr.) // 18 International Congress of EAPCCT. — Zurich, 1998. — P. 123—124.

- Jaeger A., Sauder P., Kopferschmitt J. Clinical features and management of poisonings due to antimalarial drugs // *Med. Toxicol.* — 1987. — № 2. — P. 242—273.
- Jaffe K., Shurtleff D., Robertson W. Survival after acute mercury vapor poisoning // *Am J Dis Child* — 1983. — V. 137. — P. 749.
- Jan L. Y., Jan Y. N. Potassium channels and their evolving gates // *Nature*. — 1994. — V. 371. — P. 119—122.
- Kamijo Y., Soma K., Asari Y. Survival after massive arsenic poisoning self-treated by high fluid intake // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1998. — V. 36. — P. 27—29.
- Kersjes M. P., Maurer J. R., Trestrail J. H. An analysis of arsenic exposure referred to the Blodgett regional poison center // *Vet. Hum. Toxicol.* — 1987. — V. 29. — P. 75—78.
- Kingston R., Hall S., Sioris L. Clinical observations and medical outcome in 149 cases of arsenate and killer ingestion // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1993. — V. 31. — P. 581—591.
- Kreppel H., Reihl F. X., Szinicz L. Efficacy of various dithiol compounds in acute As_2O_3 poisoning in mice // *Arch. Toxicol.* — 1990. — V. 64. — P. 387—392.
- Kubo Y., Baldwin T. J., Jan Y. N., Jan L. Y. Primary structure and functional expression of a mouse inward rectifier potassium channel // *Nature*. — 1993. — V. 362. — P. 127—133.
- Le Quesne P. M., McLeod J. Peripheral neuropathy following a single exposure to arsenic. Clinical Course in four patients with electrophysiological and histological studies // *J. Neurol. Sci.* — 1977. — V. 32. — P. 437—451.
- Leikin J. B., Goldman-Leikin R. E., Evans M. A. Immunotherapy in acute arsenic poisoning // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1991. — V. 29. — P. 59—70.
- Lehman W. J., Favare L. Parameters for the adsorption of thallium ions by activated charcoal and Prussian blue // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1984. — V. 22. — P. 331—339.
- McKinney J. D. Metabolism and disposition of non organic arsenic in laboratory animals and humans // *Environ. Geochemical Health.* — 1992. — V. 14. — P. 43—48.
- Meggs W. J., Goldfrank L. R., Hoffman R. S. Effects of potassium in a murine model of thallium poisoning (abstr., 190) // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1995. — V. 33. — P. 558—559.
- Meggs W. J., Hoffman R. S., Shih R. D. Thallium poisoning from maliciously contaminated food // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1994. — V. 32. — P. 723—731.
- Niechues D., Horkotte D., Klein R. Wiederholte ingestion potentielle letaler Thalliummengen in suicidal Absicht // *DMW.* — 1995. — B. 120. — S. 401—408.
- Noak T. Potassium channels in excitable cells: a synopsis // *Potassium Channels Modulators* / Ed. A. H. Weston, T. C. Hamilton — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. P. 1—13.
- Parr M. J., Anaes F. C., Day F. C. Theophylline poisoning — a review of 64 cases // *Intensive Care Med.* — 1990. — V. 16. — P. 394—398.
- Perrone R. D., Alexander E. A. Regulation of extrarenal potassium metabolism // *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism* / Ed. Maxwell and Kleeman. — NW: McGraw Hill, Inc., 1994. P. 129—145.
- Petterson C. D. Thallium poisoning: A review // *Vet. and Hum. Toxicol.* — 1983. — V. 25. — P. 16—42.
- Piomelli S., Rosen J., Chisolm J., Graef J. Management of childhood lead poisoning // *J. Pediatr.* — 1984. — V. 105. — № 4. — P. 523—532.
- Raby D. S., Fein A. V., Benneth R. N. Cardiopulmonary effects of acute thallium poisoning // *Chest.* — 1989. — V. 84. — P. 236—240.
- Rall T. W. The 1982 Theodore Weiker memorial award oration // *Pharmacologist.* — 1982. — № 24. — P. 277—287.
- Reza M. J., Kovick R. B., Shine K. I. Massive intravenous digoxin overdose // *N. Engl. J. Med.* — 1974. — V. 291. — P. 777—778.
- Rios C., Monroy-Noyola A. D-penicillamine and Prussian blue as antidotes against thallium intoxication in rats // *Toxicology.* — 1992. — № 74. — P. 69—76.
- Robotham J. L., Leitman P. S. Acute iron poisoning: A review // *Am. J. Dis. Child.* — 1980. — V. 134. — P. 875—879.
- Schamburg H. H., Berger A. Alopecia and sensory polyneuropathy from thallium poisoning in a Chinese herbal medication (letter) // *JAMA.* — 1992. — V. 268. — P. 2430—2431.
- Shanon M., Lovejoy F. Hypokalemia, hyperkalemia and plasma catecholamine activity after severe theophylline intoxication // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1994. — V. 32. — P. 41—47.
- Shono T., Uchida M., Yamaguchi R. et al. Effect of direct hemoperfusion in treatment of acute arsenic intoxication // *Jpn. J. Acute Med.* — 1990. — № 14. — P. 1299—1301.
- Szinicz L., Frorh W. Effect of As_2O_3 on gluconeogenesis // *Arch. Toxicol.* — 1988. — V. 61. — P. 444—449.
- Tabandeh H., Crowston J. G. Ophthalmologic features of thallium poisoning // *Am. J. Ophthalmol.* — 1994. — № 117. — P. 243—245.
- Takeuchi T. Study group of Minamata disease // V. Katsuma. Japan. Kumamoto University — 1966 (цит. по кн.: Педнатрия / Ред. П.Е.Берман, В.К.Ворон — М., 1987. — Кн. 3. — С. 319).
- Talochenko V. K., Koshel I. V., Samsygina G. A. An epidemic outbreak of diffuse alopecia in children // *Pediatr. Int.* — 1990. — № 12. — P. 67—71.

- Tenenbeim M. The hepatotoxicity of iron poisoning (abstr.) // 18 International Congress of EAPCCT — Zurich, 1998. P. 15.
- Teeskov C., Djurhuus M., Holm Klitgaard N. et al. Potassium and magnesium distribution, ECC changes, and ventricular ectopic beats during beta-adrenergic stimulation with terbutaline in healthy subjects // Chest. — 1994. — V. 106. — P. 1654—1659
- Vallee B., Ulmer D., Wacker W. Arsenic toxicology and biochemistry // AMA Arch Ind Health. — 1960 — № 21. — P. 131—132.
- Vaziri N. D., Upham T., Bartom C. H. Hemodialysis clearance of arsenic // J. Toxicol Clin Toxicol. — 1989 — V. 17. — P. 451—456.
- Weinberg S. L. The electrocardiogram in acute arsenic poisoning // Am. Heart J. — 1960 — № 60 — P. 971—975.
- Zilker T. Poisoning that have influenced world history: An invited Lecture // 18 International Congress of EAPCCT (abstr.). — P. 130—131.
- Young E. G., Smith R. P. Arsenic content of hair and bone in acute and chronic arsenic poisoning (medico-legal aspects) // Br. Med. J. — 1942. — № 1. — P. 251—253.

5. ОТРАВЛЕНИЯ ПРОМЫШЛЕННЫМИ И БЫТОВЫМИ ЯДАМИ

5.1. Отравление фосфорорганическими антихолинэстеразными средствами
Лекарственное средство — армин. Фосфорорганические инсектициды (ФОИ): антио (форматион), базудин (диазинон), бутифос, вофатокс (метилпаратион), гардона, дихлофос (дихлордивинилфосфат — ДДВФ), карбофос (малатион), меркаптофос, метафос, метилацетофос, метилмеркаптофос, метилэтилтиофос, М-81, нитроотион, октаметил, селитрон (профенфос), триметафос-3 (ТМФ-3), трихлорметафос-3, фозалон, фосфамид, фталофос, хлорофос (диптерекс), цидиал и др. Фосфорорганические соединения, используемые с исследовательскими целями — диизопропилфторфосфат (ДФФ), фосфакол

Общие положения

В настоящее время известно несколько тысяч фосфорорганических соединений, обладающих в большей или меньшей степени способностью тормозить активность холинэстеразы (ХЭ), однако из всей этой массы причиной отравлений детей может стать сравнительно небольшое число веществ, относящихся к инсектицидам и акарицидам. Большинство из них является кристаллическими веществами или маслянистыми жидкостями с характерным ароматическим запахом. Многие из этих веществ летучи даже при комнатной температуре. В нейтральной или кислой среде они, как правило, стойки, но в щелочной быстро распадаются. Конкретные летальные дозы большинства фосфорорганических соединений (ФОС), в том числе фосфорорганических инсектицидов (ФОИ), для людей неизвестны, в связи с чем дать им подробную характеристику по токсичности затруднительно. Тем не менее на основании классификации, предложенной секцией ПДК (Санцкий И. В., Уланова И. П., 1975) и общих данных о величине летальных доз для животных (Пестициды, 1992), рассматриваемые вещества могут быть разделены на 4 класса:

— *чрезвычайно токсичные* (LD_{50} менее 15 мг/кг при отравлении через рот): армин, метафос, октаметил, фосфакол и ДФФ;

— *высокотоксичные* ($LD_{50} = 15-150$ мг/кг): М-81, метилмеркаптофос, нитроотион, фозалон, фосфамид, фталофос, цидиал;

— *умеренно токсичные* ($LD_{50} = 150-1500$ мг/кг): антио, бутифос, базудин, гардона, карбофос, метилацетофос, метилнитрофос, трихлорметафос-3, хлорофос;

— *малотоксичные* (LD_{50} больше 1500 мг/кг): авенин, бромофос, сайфос.

Следует отметить, что предложенная классификация не учитывает возможность развития реакции токсификации при биотрансформации ФОИ, а следовательно, и изменения летальных доз яда.

Обычно отравление ФОИ происходит при их попадании в организм через рот, неповрежденную кожу или ингаляционно. У детей пероральные интоксикации чаще всего возникают в результате небрежного хранения инсектицидов бытового применения. Возможны отравления при употреблении в пищу овощей и фруктов, обработанных ядохимикатами. Особенно опасны так называемые системные инсектициды, которые всасываются растениями, в результате чего ядовитыми становятся их соки и плоды. Сбор яблок после обработки деревьев вофатоксом допустим лишь через две недели. Поскольку инсектициды переходят в молоко, то возможны отравления детей молоком коров, получавших зараженные ядом воду или корм. Чрезкожные поступления яда обычно становятся причиной отравления при игре детей с тарой из-под инсектицидов, во время пребывания на площадках их хранения, в результате случайного загрязнения одежды и т.п. Летальные дозы при чрезкожном отравлении тем ближе к пероральным, чем младше ребенок. Ингаляционные отравления детей возникают в результате бытового применения инсектицидов без соблюдения мер предосторожности.

В зависимости от пути поступления меняется скорость течения токсического процесса и выносимость к ядохимикатам. Путь поступления

ния ядов в значительной мере определяет также степень опасности отравления. При ингаляции (или аспирации рвотных масс) удаление невсосавшегося яда невозможно, при пероральном отравлении оно возможно, но достаточная полнота этого важного мероприятия зависит от квалификации лиц, оказывающих первую доврачебную и врачебную помощь. При загрязнении ФОС одежды и даже кожи яд может быть удален практически полностью немедленно после возникновения подозрения на отравление.

Наиболее часто встречаются острые отравления карбофосом, хлорофосом, триметафосом-3, метафосом (паратионметил) и метилэтилтиофосом. Летальная доза метафоса для взрослых при поступлении через рот составляет 0,2—2,0 г, карбофоса, хлорофоса, трихлорметафоса-3 — 5,0—10,0 г. При ингаляционном отравлении наиболее токсичны октаметил, меркаптофос, дихлофос — летальные концентрации ниже 20 мг/м³.

В обширной статье Н. Н. Литвинова с соавт. (1997) представлены сведения о летальности от отравлений ФОС (в %) среди всех других острых отравлений в некоторых городах России в 1994 и 1996 гг.: Москва — 29 и 37, Екатеринбург — 50 и 25, Новокузнецк — 21 и 10, Кемерово — 13 и 18 соответственно. Дети менее устойчивы и менее выносливы к ингибиторам

ХЭ, чем взрослые. Например, при отравлении через рот минимальная летальная доза тиофоса для детей равна 2 мг, а для взрослых 120 мг. Больничная летальность при этой патологии среди контингента больных с отравлениями тяжелой степени у взрослых составляет 20—40%, у детей — 50% (Виноградов А. Ф., 1971; Колесниченко И. П. и др., 1988).

В детском возрасте наиболее часто встречаются бытовые отравления, связанные со случайным заглатыванием инсектицида. При этом ребенок обычно получает яд в абсолютной летальной дозе и более, что и является основной причиной высокой летальности (Каган Ю. С., 1981).

Согласно материалам Санкт-Петербургского токсикологического центра больные с острыми отравлениями ФОИ до недавнего времени занимали 4—5 место по числу госпитализированных, а по тяжести состояния — одно из первых мест. В настоящее время среди бытовых отравлений ФОИ чаще других тяжелое течение интоксикации вызывает карбофос (малатион, малатон, фосфотион). Выпускается он в виде 10—30—60% эмульсии под названием «Карбозоль» в аэрозольной упаковке. В клинической практике встречаются также отравления хлорофосом и дихлофосом (Ливанов Г. А. и др., 1996).

Токсикокинетика

Практически все инсектициды, кроме заряженного октаметила, гидрофобны и хорошо проникают через биологические мембраны. При проглатывании всасывание начинается уже в ротовой полости и продолжается в желудке, тонком и толстом отделах кишечника.

После поступления в кровь ФОИ быстро распространяются по всему организму, взаимодействуя с ХЭ и другими участками продуктивного связывания, а также с неспецифическими рецепторами.

В работах Ф. М. Бидермана и А. Е. Сосюкина (1991—1993), изучавших токсикокинетику карбофоса, была показана неравномерность его распределения, обусловленная особенностями препарата и путями попадания в организм.

Значительная часть молекул (чем липофильнее ФОИ, тем в большей степени) депонируется, растворяясь в жировой ткани, липидах мембран клеток, сорбируется на эндотелии сосудов и поверхности эритроцитов, проникает в цитоплазму, взаимодействуя с мембранами клеточных органелл. Депонированные вещества постепенно освобождаются и поступают в кровь,

поддерживая токсические концентрации ФОИ и вызывая рецидивы интоксикации. Многие ФОИ после захвата печенью выделяются с желчью, подвергаясь в кишечнике повторному всасыванию, что создает феномен рециркуляции, поддерживающий интоксикацию. Некоторые ФОИ циркулируют в крови в течение длительного времени в неизмененном виде. В частности, диазинон может быть обнаружен в крови через двое суток после приема через рот.

Все ФОИ в организме человека, преимущественно в печени, подвергаются различным превращениям (гидролизу, окислению, восстановлению, конъюгации и др.). Результатом этих превращений в подавляющем большинстве случаев является образование менее токсичных и более гидрофильных соединений, которые быстро выводятся почками. В относительно редких случаях в результате первых этапов биотрансформации образуются продукты, обладающие значительно большим сродством к ХЭ и ХР, чем исходное ФОИ, и значительно более токсичные — феномен «летального синтеза». Таковы первые этапы превращений метафоса,

карбофоса и хлорофоса. Длительность нахождения антихолинэстеразных средств в организме животных и человека определяется дозой яда, объемом и особенностями продуктивного и непродуктивного связывания, а также скоростью биотрансформации и элиминации.

Важным фактором, определяющим длительность действия ядов, является прочность их связи с ферментом. Различают вещества средней продолжительности действия: незначительное

число ФОС (фосфакол, армин), эффект которых длится часами, и вещества длительного действия: практически все ФОИ.

ФОИ в основном выводятся в виде метаболитов с мочой и, в меньшей степени, с калом. Некоторая часть выделяется почками или через легкие в неизмененном виде.

Вопросы токсикокинетики ФОИ детально изложены в монографии С. С. Михайлова и И. Г. Щербака (1982).

Механизм действия

Передача нервного импульса в холинергических синапсах, являющихся основным местом воздействия веществ рассматриваемой группы, осуществляется за счет биохимических систем синтеза ацетилхолина (АХ), хранения и переноса к пресинаптической мембране, выброса в синаптическую щель в момент появления в цитозоле нервного окончания ионизированного кальция (что является следствием деполяризации мембраны), взаимодействия с постсинаптическими и частично внесинаптическими холинорецепторами (ХР) и с финальным разрушением специфическими гидролазами: ацетил- и бутирилхолинэстеразами (обобщенно холинэстеразой — ХЭ). Этот фермент расположен преимущественно постсинаптически, но также пресинаптически и внесинаптически (в эритроцитах и сыворотке крови, в эндотелии сосудов). Постсинаптически расположены функциональные и sensibilizing ХР. Пресинаптически локализованы облегчающие освобождение АХ Н-ХР и тормозящие М-ХР. Эти же типы ХР обнаружены также в дофаминергических, адренергических, глутаматных, опиатных, пуринергических и других терминалях. Внесинаптически располагаются модулирующие М-ХР в вегетативных ганглиях, а также на нервных окончаниях нейронов иной эргичности. Чувствительностью к АХ обладают также и ионные каналы (Ноздрачев А. Д., 1983; Скок В. И. и др., 1987; Годухин О. В., 1987; Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987).

Согласно современным представлениям вещества, относящиеся к антихолинэстеражным средствам, в той или иной мере обладают также и неантихолинэстеражным действием. Оба варианта действия, поскольку они определяются сродством к акцепторам АХ, являются специфическими, что позволяет говорить о специфических холинергических первичных токсических реакциях. Наряду с этим, у веществ этой группы проявляются цитотоксические первичные токсические реакции, которые определяются прооксидантным, мембранотоксичес-

ким, фосфорилирующим и другими неспецифическими вариантами действия. Если специфические токсические реакции в той или иной степени присущи всем веществам обсуждаемой группы, то неспецифические могут быть выражены у одних и полностью отсутствовать у других веществ.

Например, естественно, что прооксидантное действие свойственно только веществам с выраженной гидрофобностью.

Неантихолинэстеразное действие тем более выражено, чем меньше сродство ФОС к ХЭ, и обнаруживается на разных ХР и в разных синапсах с неодинаковой интенсивностью. Так, sensibilizing действие, проявляющееся повышением сродства рецепторов к АХ, наиболее типично для М-холинореактивных синапсов, облегчающее действие, проявляющееся в способности вызывать повторные постпотенциалы и увеличение освобождения АХ, — для нервных окончаний скелетной мускулатуры; холиномиметическое и литическое действие — для Н-ХР ганглиев (Прозоровский В. Б., Саватеев Н. В., 1976; O'Neil, 1983; Albuquerque E. et al., 1985). В настоящее время представление о том, что холинергические эффекты ФОС складываются из антихолинэстеразного и холиноакцепторного действия, не вызывает дискуссий. И то и другое прямо или опосредованно ведет к активации внутриклеточных биохимических процессов (Долго-Сабуров В. Б., Шорохов Ю. А., 1989; Скок В. И. и др., 1987; Утешев Б. С., 1982; Abdel-Latif A., 1986).

При отравлении антихолинэстеражными средствами избыточный АХ из синапсов поступает в кровь, в результате чего проявляется дистантное токсическое действие, объектами которого становятся клетки, не имеющие холинергической иннервации, в частности эритроциты и эндотелий капилляров. Их деформация ведет к нарушению реологии крови и способствует развитию экзотоксического шока (Прозоровский В. Б. и др., 1996; Прозоровский В. Б., Скопичев В. Г., 1997; см. рис. 17).



Рис. 17. Мо...

- а). Ламинарные
- б). Поверхностные выступы.
- в). Поверхностные фенестры — с...
- г). Деформация после введения...

Длительность воздействия способствует возникновению шока, что опасно из-за дисбаланса в крови и их гомеостазе (Boers F. et al., 1982). Как известно, эритроциты обладают высокой гидрофобностью, в процессе своего существования происходит нарастание во всех т...



Рис. 17. Морфологические изменения поверхности эндотелия микрососудов аппендикса и формы эритроцитов крыс при отравлении карбофосом в дозе ЛД50 внутрибрюшинно.

- а). Ламинарная поверхность капилляра интактной крысы. Видно возникновение складок, гребней и выступов.
 б). Поверхность эндотелиоцитов микрососуда через 30 мин после введения яда. Видно возникновение межклеточных щелей и выступов.
 в). Поверхность эндотелиоцитов микрососудов через 1 ч после введения яда. Видно возникновение межклеточных щелей и фенестр — сквозных «окон» в эндотелиальных клетках (обозначены стрелками).
 г). Деформация эритроцитов (преимущественно в виде эхиноцитов) и их конгломерация в крови крыс через 30 мин после введения яда. В левом верхнем углу — нормальный эритроцит.

Длительная деполяризация не только способствует чрезмерному возбуждению или торможению функции холинореактивных тканей, что опасно само по себе, но может вызвать избыточное накопление свободного кальция, дисбаланс биохимических процессов в клетках и их гибель — кальциевая смерть клеток (Boers F. et al., 1990).

Как известно, ФОС, особенно ФОИ, а среди них особенно карбофос, обладая высокой гидрофобностью, подвергаются активному окислению, в процессе которого инициируют образование свободных радикалов, что ведет к резкому нарастанию перекисного окисления липидов во всех тканях (Зацепин Э.П. и др., 1990).

Результатом этого процесса является изменение физического состояния мембран клеток, сопровождающееся массивным вхождением ионов кальция и последующим цитолизом. Не меньшую опасность представляет активация окисления липидов митохондрий, что нарушает их энергетическую функцию с возникновением тканевой гипоксии (Dierkes-Tizek U. et al., 1984).

Поскольку торможение ХЭ ФОС в конечном итоге сводится к фосфорилированию гидроксила серина в ее эстератическом центре, естественно, что многие вещества из их числа в больших концентрациях способны реагировать с другими ферментами, несущими OH- и SH-

группы в активных участках, — гидролазы, ферменты, участвующие в метаболизме фосфорной кислоты, кислородном обмене и пр. (Davies D., Holub B., 1983; Dierkes-Tizek U. et al., 1984). Эти данные позволяют утверждать, что токсическое действие ФОС в большей или меньшей степени является результатом их фосфорилирующего действия. Торможение даже ограниченного числа молекул ферментов и изменение свойств мембраны на местах непродуктивной сорбции неминуемо должно приводить к лавинообразному нарастанию дезорганизации обменных процессов в мембранах и цитоплазме клеток, а в последующем и к их морфологическим изменениям.

Несмотря на несомненно большее сродство ФОС к ХЭ по сравнению с прочими ферментами, имеются все основания считать, что фосфорилирующее действие представляет серьезную опасность. R. Wadia с соавт. (1974) описали вторичный паралич дыхательного центра, сопровождающийся арефлексией и поражением черепно-мозговых нервов, который возникал у 18% отравленных ФОИ, не поддавался терапии холиноблокаторами и реактиваторами ХЭ и почти всегда заканчивался гибелью больных. Такой паралич, по данным R. Jovic и соавт.

(1974), определяется метаболическими нарушениями в мозгу, связанными с угнетением ряда ферментов, в частности АТФ-азы, сукцин-дегидрогеназы, альдолазы и пр., что ведет к нарушению потребления кислорода, блокаде окислительного фосфорилирования и к ацидозу.

Фосфорилирующее действие усиливается прооксидантным, что в сочетании с гипоксией различного генеза вызывает не только нарушение функции, но и разрушение биомембран и клеток — мембранотоксический и цитотоксический эффекты (Kagczmag A., 1985). В наибольшей степени они проявляются в мозге, печени и почках. Таким образом, механизм токсического действия при отравлении разными антихолинэстеразными средствами неоднозначен. Даже те вещества, которые обладают выраженным сродством к ХЭ, в разной степени взаимодействуют с ее подтипами — ацетил- и бутирил-ХЭ и в разной степени потенцируют холинергическую медиацию в синапсах, обладающих М- и Н-ХР. Существуют некоторые различия и в вовлечении в эффекты антихолинэстеразных средств разных типов М-ХР (M₁, M₂, M₃ и т.д.). Неантихолинэстеразное действие и его варианты также выражены неодинаково.

Патогенез отравления

При развернутой картине отравления антихолинэстеразными средствами описанные варианты токсического действия вовлекаются в строгой последовательности. Интоксикация начинается с угнетения ХЭ и активации М-ХР. Следует отметить, что эта активация может приводить не только к усилению, но и к торможению функций. В частности, в мозге подавляется сенсорное восприятие, в сердце возникают отрицательные хроно-, батмо-, дромо- и инотропные эффекты, мышцы сосудов расслабляются. Далее происходит активация Н-ХР, что в мышцах проявляется фасцикуляцией, в ганглиях — стимуляцией симпатических нервов, а в мозговом веществе надпочечников — освобождением адреналина.

Уже на этой стадии отравления вслед за первичными специфическими токсическими реакциями возникают вторичные токсические реакции, связанные в первую очередь с воздействием АХ на клетки иной эргичности, с освобождением других медиаторов и гормонов. Активация коркового слоя надпочечников ведет к выбросу в кровь кортикостероидов. Освобождение гистамина тучными клетками обеспечивает анафилактический характер течения некоторых форм отравления. Доказано, что ги-

перкинезы центрального происхождения определяются холинергическим возбуждением лишь в начале отравления. Уже через 10—20 мин после возникновения судорог в их формировании начинают принимать участие гистамин-, глутамат- и ГАМК-ергические нейроны. Возникновение вторичных токсических реакций утяжеляет течение отравления и влечет за собой образование каскада третичных, четвертичных и последующих реакций. В мозге, в частности, это ведет к резкому преобладанию возбуждательных процессов, которые по принципу доминанты подпитывают очаги судорожной активности. Активация центральных Н-ХР также способствует гиперкинезам, нарушению межцентральных отношений и расстройству сознания. В спинном мозге активация Н-ХР повышает функцию тормозных клеток Реншоу и подавляет моносинаптические рефлексy. Крайней степенью поражения мозга является гибель нейронов (Austin M., Kalivas P., 1988; Abon-Donia M., 1995).

Если первая фаза холинергического воздействия характеризуется активацией ХР, то вторая фаза — их блокадой. Внешне это проявляется сменой гипертонуса и фасцикуляций мышц парезом и параличами. В первую очередь страдают мышцы проксимальных отделов

конечностей и малого таза (наружные сфинктеры мочеиспускательного канала и прямой кишки). Утрата больным способности приподнять голову от подушки и удержать ее на весу характерна для тяжелого отравления. В дальнейшем поражаются дистальные мышцы, межреберные мышцы и в последнюю очередь диафрагма. Восстановление функции мускулатуры идет в обратном порядке. Блокада ганглиев ведет к падению артериального давления вплоть до очень низких цифр.

В зависимости от особенностей яда и скорости течения отравления в большей или меньшей степени уже на этой стадии начинают проявляться неспецифические эффекты и возникают вторичные токсические реакции — прооксидантный синдром, мембранотоксические и цитотоксические эффекты. Одновременно нарастают все виды гипоксии, включая клеточный уровень. В целом эти эффекты ведут к углублению комы, отеку мозга, подавлению функции дыхательного центра, тотальному расстройству микроциркуляции, нарушению работы сердца с нарушением ритма и ослаблением сердечного выброса, отеком легких, развитием экзотоксического шока, гибелью гепато-, нефро-, кардиоцитов и клеток других внутренних органов.

В последние годы установлено, что при многих отравлениях, в частности антихолинэсте-

разными средствами, в том числе (особенно) карбофосом, уже при отравлении средней степени тяжести за счет гипоксии, нарушения обмена веществ, в частности активации катаболизма и подавления синтеза белков, в крови появляются олигопептиды и другие вещества, объединяемые единым понятием «среднемолекулярные», которые определяют возникновение феномена эндотоксикоза. При тяжелом отравлении печень и почки в течение какого-то времени справляются с детоксикацией, однако это состояние является критическим. С возникновением выраженных морфологических поражений внутренних органов резко возрастающий эндотоксикоз способствует возникновению необратимости поражений и возникновению полиорганной несостоятельности. Как правило, это состояние оказывается несовместимым с жизнью.

В случае выживания после острой фазы отравления основную непосредственную опасность представляют отек легких и подавление иммунитета, следствием которых является возникновение тяжелой пневмонии. Частота этого осложнения возрастает в результате любых внутритрахеальных манипуляций (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989)

Клиническая картина отравления

Е. А. Лужников (1989) выделяет в течении токсического процесса токсикогенную и соматогенную стадии. При отравлении антихолинэстеразными средствами, в частности ФОС, эти стадии неразделимы — вторая развивается на фоне первой. Холинергические реакции типичны для всех ингибиторов холинэстеразы, в том числе и для ФОИ. Другие варианты первичного токсического действия у разных соединений выражены в различной степени. Так, прооксидантное действие крайне выражено у карбофоса, слабо у дихлофоса и отсутствует у фосфакола. Между тем проявление этих реакций

не только придает интоксикации разными ФОС некоторое своеобразие, но резчайшим образом сказывается на возможностях терапии отравлений. Особое значение имеет способность ФОС вызывать поражение клеточных и субклеточных мембран, нарушать усвоение кислорода, вызывать тканевой ацидоз с последующим цитолизом. Очень большое своеобразие придает клинической картине отравления способность токсикантов вовлекать в процесс вторичные медиаторные системы — ГАМК, глутаминовой, аспарагиновой и глициновой кислот, серотонина, гистамина и пр. (Agarwal et al., 1996).

Отравление карбофосом

Синдромы нарушения функции центральной и периферической нервной системы

При отравлениях легкой и средней степени тяжести поражение ЦНС проявляется жалобами на слабость, головную боль, тревогу, ощущение беспокойства. В случае развития интоксикационного психоза у больных может появиться психомоторное возбуждение, двигатель-

ное беспокойство, чувство панического страха, дезориентация в пространстве и времени.

При тяжелых отравлениях развиваются нарушения сознания вплоть до комы. При поверхностной коме наблюдается гипертонус мышц, повышение сухожильных рефлексов. В некоторых случаях развивается судорожный синдром с генерализованными клонико-тоническими судорогами. При

глубокой коме отмечается угнетение болевой чувствительности с утратой или снижением корнеальных рефлексов и реакции зрачков на свет, снижением глубоких сухожильных рефлексов.

Одним из самых характерных симптомов отравления ФОС является стойкий миоз, который сохраняется даже после смерти больного.

У больных с отравлениями средней, тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести наблюдаются нервно-мышечные расстройства. К постоянным симптомам интоксикации относятся фасцикуляции мышц, которые, как правило, носят генерализованный характер. Часто отмечается тремор век. Фибрилляции языка обычно возникают при тяжелой и крайне тяжелой степенях отравления. В этих же случаях отмечают парезы и параличи.

При тяжелом отравлении больной нередко не может оторвать голову от подушки, а в приподнятом положении — удержать ее. Появление этого симптома указывает на то, что через 2—6 ч, а то и раньше может развиваться полный паралич дыхательной мускулатуры. Исчезновение симптома является благоприятным прогностическим признаком.

Синдромы дыхательной недостаточности

Острая дыхательная недостаточность при отравлении ФОИ является следствием трех основных синдромов, каждый из которых может быть выражен в разной степени и на определенном этапе интоксикации может превалировать.

Обтурационно-аспирационный синдром развивается у больных с отравлением средней и выше степени тяжести. При этом на фоне бронхоспазма возникает бронхорея с обильным выделением секрета. В случае глубокого нарушения сознания возможна регургитация желудочного содержимого, что резко ухудшает прогноз. Следствием аспирации яда является ларингоспазм, поражение слизистой оболочки трахеобронхиального дерева и тяжелый бронхоспазм, а в последующем нарушение сурфактантной системы, ателектазы и пневмония.

Пневмония — одна из наиболее частых причин дыхательной недостаточности, возникающая как в токсикогенной, так и в соматогенной стадиях отравления. Причиной возникновения пневмонии может быть не только аспирация желудочного содержимого, но и снижение иммунной реактивности, подавление кашлевого рефлекса, нарушение реологических свойств мокроты и др.

Гиповентиляционный синдром возникает в результате отдельно или одновременно возникающих угнетения дыхательного центра, гиперили гипотонуса (в крайне тяжелых случаях —

паралича) дыхательной мускулатуры. Угнетение дыхательного центра чаще отмечается в первые часы от момента отравления на фоне комы, но может возникнуть и в поздние сроки интоксикации. Парез дыхательной мускулатуры развивается на 2—3 сутки от момента отравления и длится более 6 суток.

Синдромы нарушения функции сердечно-сосудистой системы

Причинами нарушения функции сердечно-сосудистой системы являются непосредственное токсическое действие ФОС на миокард и его проводящую систему, нарушение нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, изменение баланса электролитов, воздействие повышенной концентрации АХ в сыворотке крови и яда на эндотелий и гладкие мышцы сосудов, деформация эритроцитов, мембранотоксическое действие, подавление усвоения кислорода тканями и метаболический ацидоз. Нарушения функции сердца проявляются симптомами диффузной миокардиодистрофии с увеличением электрической систолы, замедлением внутрижелудочковой проводимости, атриовентрикулярной блокадой и экстрасистолией. При выраженных нарушениях возможно возникновение фибрилляции желудочков и асистолии.

Сосудистые нарушения проявляются в виде коллапса, обычно вслед за повышением АД, расстройства микроциркуляции с расширением мелких артериол, капилляров и венул, возникновением сладж-феномена и относительным уменьшением объема циркулирующей крови.

Гастро-интестинальный синдром

Синдром наиболее ярко выражен при пероральном отравлении, но наблюдается и при других путях поступления яда. У больных возникают схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота и диарея. При отравлениях средней тяжести и тяжелых появляются признаки эрозивного гастродуоденита. У больных с тяжелыми отравлениями, как правило, наблюдается токсическая гепатопатия, которая сохраняется длительное время после исчезновения острых явлений интоксикации.

Нефрологический синдром

У части больных регистрируются типичные признаки нефропатии, проявляющиеся в возникновении олигурии и патологических показателей, выявляемых при анализе мочи. Нефропатия является результатом нарушения кровообращения, и в случае его быстрой нормализации функция почек полностью восстанавливается.

Патологические состояния при отравлении

ФОИ являются гипоксия, кома и шок, возникающие в результате одновременного прямого и опосредованного поражения ядом центральных регулирующих систем и периферического токсического воздействия на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, клеточные и внутриклеточные мембраны, а также тканевой метаболизм с нарушением усвоения кислорода и возникновением ацидоза.

При быстром течении токсического процесса без оказания медицинской помощи смерть может наступить уже в первую фазу отравления из-за раннего коллапса, гипертонуса дыхательных мышц в сочетании со спазмом и обтурацией бронхов с острой сердечной недостаточностью, а также первичного паралича дыхательного центра. Во вторую фазу причинами смерти могут быть паралич дыхательной мускулатуры, экзотоксический шок и вторичный паралич дыхательного центра. На заключительной фазе основной причиной смерти бывает пневмония.

Клиническое течение интоксикации варьирует в зависимости от пути поступления яда. При пероральном отравлении, наиболее частом в детском возрасте, на первый план выступает симптоматика, связанная с поражением желудочно-кишечного тракта, саливация, миоз. Аспирация рвотных масс или промывных вод резко утяжеляет интоксикацию за счет ускорения ее течения и развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. При попадании яда на кожу скорость течения интоксикации крайне переменчива. Описаны отравления, при которых первые симптомы появлялись лишь через 3 суток после контакта с ядом, причем процесс интоксикации развивался медленно, и отравления, которые протекали бурно после нескольких часов легких продромальных явлений. Ингаляционные отравления у детей редко достигают средней тяжести. Очень типичен крайне выраженный миоз, спазм accommodation, обильная секреция слюны и слизи из носа, головные боли, реже, в более тяжелых случаях — бронхоспазм, цианоз и угнетение дыхания (Виноградов А. Ф., 1971; Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989).

По мере появления новых ФОИ, раскрытия механизма их токсикодинамики, а также оценки эффективности традиционных и новейших методов терапии становится очевидным, что не только длительно не признаваемое неантихолинэстеразное действие анти-ХЭ средств, подробно рассмотренное В. Б. Прозоровским и Н. В. Саватеевым еще в 1976 г., но и нехолинергическое действие имеет для некоторых из них очень большое значение. Если при отравлении дихлофосом и его метаболитическим

предшественником хлорофосом признаки М-холинотенцирующего действия возникают очень часто: гастро-интестинальный синдром у 85%, миоз у 70%, брадикардия у 55%, гиперсекреция желез у 50% (Чудновская И. В. и др., 1974), то при отравлении меркаптофосом более типичны явления активации и блокады Н-ХРС: фасцикуляции и изменения тонуса скелетной мускулатуры вплоть до паралича. Неудивительно, что отравление первыми двумя веществами эффективно излечивается одним атропином, в то время как для излечения отравления меркаптофосом, а также тиофосом и метафосом требуется дополнительное назначение Н-холиноблокаторов.

Карбофос по существующим критериям (торможение ХЭ в концентрации не ниже 1 мкМ/л) вообще не является анти-ХЭ средством и становится таковым только после окислительной десульфирования и превращения в малооксон (анти-ХЭ-активность при этом возрастает в 10000 раз). Необходимо подчеркнуть, что процесс активации карбофоса протекает относительно медленно и в условиях гипоксии подавляется, что за счет высокой гидрофобности в организме создаются значительные депо карбофоса, сорбированного на поверхности эритроцитов, эндотелия сосудов и других клеточных мембран, а также связанного гидрофобными связями в жировых депо, как физиологически инертных, так и весьма значимых тканей (Розенгарт В. И., Шерстобитов О. Е., 1978). Еще до того как карбофос трансформируется и свяжется с ХЭ, он успевает проявить выраженное мембранотоксическое и прооксидантное действие (Мышкин В. А. и др., 1993). Если к этому добавить, что отравление карбофосом по типичной для него симптоматике ближе к отравлению меркаптофосом, чем хлорофосом, то не приходится удивляться существованию мнения о том, что атропин при отравлении этим ФОИ практически вовсе не эффективен (Kovacevic et al., 1989). Столь категоричное утверждение основано на экспериментальных данных и потому клиницистами воспринимается с осторожностью, тем не менее изложенные фактические данные не позволяют утверждать, что при отравлении карбофосом атропин является самым эффективным антидотом и что только с его помощью можно рассчитывать на эффективное лечение. Напротив, имеются все данные для того, чтобы считать необходимым ограничение использования атропина и отсроченное его применение после мероприятий по удалению невсосавшегося и всосавшегося яда, а также обязательное использование других антидотных средств, в частности бензодиазепинов, а также антиоксидантов.

Для детей типично быстрое начало и в последующем волнообразное течение интоксикации. Судороги и кома возникают чаще, чем у взрослых. В соматогенной стадии характерен отек легких и пневмония.

Степени тяжести отравления

В соответствии с возрастанием числа наблюдаемых симптомов, появлением качественно новых симптомов и синдромов, сменой фаз отравления, а именно переходом активации к параличам, опасности для жизни и необходимости привлечения все большего числа средств и методов терапии, целесообразно различить четыре степени тяжести отравления ФОС: легкую, среднюю, тяжелую и крайне тяжелую. Само собой разумеется, что степень тяжести одновременно является и стадией отравления, регистрируемой на момент обследования.

1. Отравление легкой степени тяжести характеризуется начальными слабо выраженными симптомами периферического и центрального возбуждения М-ХРС, не представляющими непосредственной угрозы для жизни. Отмечаются жалобы на тошноту, боли в животе, понос, головную боль, боль в глазных яблоках, головокружение и светобоязнь. Иногда появляется чувство стеснения в груди, некоторого затруднения дыхания (но не удушья), нарушение зрения — «туман в глазах». При осмотре отмечаются элементы интоксикационного психоза: страх, подавленность или, напротив, возбуждение, потливость. Бывает, но может и не быть, сужение зрачков с нарушением реакции на свет, тремор вытянутых пальцев. Как правило, заметно увеличение отделения серозной жидкости из носа, слюнотечение. Пульс обычно учащен, АД без изменений. Дыхание может быть учащенным и поверхностным. Отмечаются дизурические явления. В крови регистрируется небольшой лейкоцитоз. Торможение активности ХЭ крови до 40—50%.

2. Отравление средней степени тяжести характеризуется выраженными периферическими симптомами возбуждения М-ХРС, начальными симптомами возбуждения Н-ХРС и явлениями нарушения функции ЦНС без судорог. Отмечается миоз, спазм аккомодации и нарушение зрения. Наиболее типичен бронхоспазм с затруднением выдоха и бронхорея. Дыхание учащено, шумное. В легких выслушиваются сухие и влажные хрипы. В случаях приема яда через рот возникает упорная рвота, боли в животе, понос. В поздних стадиях — непроизвольные мочеиспускания. Характерна бледность кожи, но АД и пульс меняются неопределенно. Типично появление фибрилляций и фасцикуляций, которые захватывают мышцы лица и конечностей.

Контакт с детьми затруднен из-за возникающей дезориентации и спутанности речи. У старших детей возникает психомоторное возбуждение, пугливость, иногда галлюцинации и психозы, переходящие в вялость и протрацию. У младших детей — адинамия и нарушение сознания без стадии возбуждения. Характерна атаксия, нарушение координации движений и тремор. Возможны отдельные судорожные вздрагивания. В крови регистрируется увеличение СОЭ, выраженный лейкоцитоз и нейтрофилез, однако описана и лейкопения. Без оказания помощи возможен летальный исход от удушья. Торможение активности ХЭ на 50—70%.

3. Тяжелое отравление характеризуется выраженной активацией Н-ХРС, возбуждением ЦНС с возникновением судорог или у младших детей тяжелым расстройством сознания вплоть до комы. Судороги имеют тонический или клонико-тонический характер и возникают приступообразно. Во время каждого приступа расстройство дыхания усугубляется. Возбуждение Н-ХРС проявляется генерализованными фасцикуляциями, гипертономусом дыхательной мускулатуры и возбуждением симпатических вегетативных ганглиев. Эти эффекты сопровождаются снижением содержания калия в крови, повышением и последующим снижением АД, расстройством микроциркуляции. Развивается тяжелая дыхательная, а затем циркуляторная и тканевая гипоксия. Нарушения силы сердечных сокращений и аритмии у детей бывают реже, чем у взрослых. Отмечается непроизвольное отхождение мочи и кала. В крови регистрируется нарушение электролитного состава, коагулопатия потребления, увеличение содержания 17-оксикортикостероидов, молочной и пировиноградной кислот. Появляется и нарастает ацидоз. Торможение активности ХЭ крови на 70—80%.

4. Крайне тяжелая степень отравления (иногда определяется как паралитическая фаза отравления тяжелой степени). Для этой степени тяжести характерно возникновение комы, прекращение судорог и фасцикуляций, арефлексия, быстро развивающийся паралич скелетной мускулатуры, резкое расстройство кровообращения и экзотоксический шок. Эта степень (или стадия) отравления требует использования всех возможных реанимационных мероприятий. В крови регистрируется выраженный ацидоз и увеличение остаточного азота. Торможение активности ХЭ крови более чем на 80%.

Осложнения

Наиболее типично возникновение пневмонии (40%), гнойного бронхита после интубации и трахеостомии (10%), может развиваться токсичес-

кий гепатит с желтухой, инфекция мочевыводящих путей. К осложнениям следует отнести и рецидивы интоксикации (8%), которые могут возникать после исчезновения основных симптомов на 2—12 день после отравления.

Некоторые авторы выделяют в виде отдельной формы интермедиальный паралитический синдром, который формируется спустя 14 суток после исчезновения острых явлений отравления ФОС даже и легкой степени тяжести. Синдром проявляется слабостью мышц плечевого пояса, бедер и поражения черепно-мозговых нервов. Слабость прогрессирует несколько дней, после чего происходит обратное развитие явлений и заканчивается через 4—18 дней в зависимости от степени тяжести интоксикации (Goldfrank L. et al., 1994).

Отдаленные последствия отравлений ФОИ

Прогноз, как правило, определяется тяжестью перенесенной интоксикации, особенностью яда. У леченых больных с легкими отравлениями остаются лишь небольшие и непродолжительные нарушения в эмоциональной и когнитивной сферах. После отравлений средней тя-

жести длительно наблюдается быстрая утомляемость, слабость, потеря аппетита, тремор вытянутых рук, головокружение, потеря массы тела, астено-органические и астено-вегетативные синдромы. Длительное время у детей сохраняется неустойчивое настроение, плаксивость. Часто дети в течение нескольких месяцев жалуются на боли в животе, нарушения сна, обманы восприятий. После тяжелых отравлений типична длительная энцефалопатия, трудно поддающиеся лечению полиневриты и миопатии. Морфологические изменения при отсроченной нейропатии заключаются в прогрессирующей дистальной дегенерации аксонов нервных стволов. В местах демиелинизации определяют зоны некроза. Существует тесная корреляция между клиническими проявлениями нейропатии и образованием особого фермента, который является биохимическим маркером процессов демиелинизации — «нейротоксической эстеразы», являющейся 2-, 3-цикло-нуклеотид-3-фосфоорилазой (Johnson M., 1973). Очень типичны спастические параличи нижних конечностей, наблюдаемые в течение нескольких лет после отравления.

Химико-токсикологические исследования

Основным исследованием для уточнения диагноза и прогноза отравления ФОС является определение активности ХЭ цельной крови, плазмы или отмытых эритроцитов. Независимо от того, каким из принятых методов, потенциометрическим или фотоэлектроколориметрическим, определяется активность фермента, следует учитывать, что, во-первых, все они имеют ошибку определения порядка $\pm 10\%$, а во вторых, активность ХЭ, особенно плазмы крови, подвержена значительным индивидуальным колебаниям — до 30%. При отсутствии исходных данных активность ХЭ крови больных приходится сравнивать со среднестатистической нормой, что недостаточно надежно. Кроме того, активность ХЭ плазмы (сывороточная ХЭ, бутирил-ХЭ, псевдо-ХЭ) может быть снижена при заболеваниях печени, где она синтезируется, при бронхиальной астме, ревматическом полиартрите. При некоторых заболеваниях почек активность сывороточной ХЭ может быть исходно повышена. Тем не менее исследование ХЭ в случае ее резкого угнетения является важным показателем степени тяжести отравления, а наблюдение за изменением активности фермента — очень важно для оценки течения интоксикации и эффективности терапии реактиваторами ХЭ. Если нарастание степени торможения ХЭ свидетельствует о недостаточной эффективности проводимого лечения, то повышение

активности на 20—40% даже при изначально низких цифрах является благоприятным прогностическим признаком.

Определение содержания ФОС в крови, особенно в динамике, позволяет судить о тяжести отравления и эффективности лечения с большей точностью, однако следует учитывать, что избирательность распределения, фиксация на ферментах и депонирование в тканях, богатых липидами, не позволяет ставить тяжесть отравления в прямую зависимость от найденной концентрации. Целесообразно определение не только самих ФОС, но и их метаболитов в крови и моче. Необходимо подчеркнуть, что концентрация веществ в крови не соответствует степени торможения ХЭ, поэтому проведение того и другого исследований не взаимозаменяемы. В табл. 51 приведены сведения Е. А. Лужникова и Л. Г. Костомаровой (1989) о регламентирующих уровнях остаточной активности ХЭ и концентрациях четырех ФОИ в крови у взрослых больных. По мнению авторов, наиболее адекватна интегративная интерпретация клинических и лабораторных данных. Такой подход позволяет объективно установить как тяжесть отравления, так и показания к проведению искусственной детоксикации, а также ориентироваться в эффективности лечебных мероприятий.

Для взрослых В. В. Зуев (1997) приводит следующие концентрации карбофоса в крови при разных степенях отравления: меньше 0,1 мкг/мл — легкое отравление; $0,16 \pm 0,03$ — средняя степень тяжести; $0,25 \pm 0,08$ — тяжелое отравление; $0,34 \pm 0,06$ — крайне тяжелое отравление; больше 0,6 — смертельное отравление.

При длительном наблюдении за больными следует учитывать, что после необратимого торможения ХЭ ее активность восстанавливается за счет естественного синтеза нового белка фермента. При этом сниженная активность после тяжелого отравления может наблюдаться в течение трех месяцев, а после отравления средней степени тяжести — порядка одного месяца.

Таблица 51

Уровни остаточной активности ХЭ (% к норме) и концентраций ФОС (мкг/мл) в крови при острых отравлениях взрослых (по данным Е. А. Лужникова и Л. Г. Костомаровой (1989))

Лабораторные данные	Уровни активности ХЭ и концентраций ФОС		
	Пороговый	Критический	Смертельный
Активность холинэстеразы	50—60	20—23	3—5
Концентрация ФОС			
хлорофос	0,02—0,80	0,9—9,0	>12,0
карбофос	0,01—0,17	0,2—0,5	>1,55
метафос	0,05—0,29	0,3—1,1	>1,20
ТХМ-3	0,10—0,50	1,2—1,5	>2,00

Дифференциальный диагноз

При легких отравлениях с выраженными кишечными коликами необходимо исключить хирургические заболевания брюшной полости. Бронхоспастический синдром дифференцируют с анафилактическим шоком и остро развившимся астматическим бронхитом. При тяжелом состоянии пострадавших отравление ФОС дифференцируют с интоксикациями другими ядами, способными вызвать явления холинергической активации: этанолом, барбитуратами, сердечными гликозидами, резерпином, а также бета-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов. Промывание желудка само по себе может вызвать симптомы, наблюдаемые при отравлении ФОС: вагальные рефлексы, озноб и миофибрилляцию (при использовании холодной воды).

При постановке диагноза следует обращать внимание на сочетание признаков холинергической активации с данными анамнеза и химикотоксикологического исследования. Обращается внимание на запах промывных вод желудка и пятен на одежде и коже, поскольку большинство ФОС обладает типичным запахом — от приятного ароматического до резкого запаха меркаптосоединений. Очень типично изменение ЭЭГ — появление нерегулярной бета-активности с частотой волн 14—20 Гц с низкой амплитудой — 5—10 мкВ и диффузно возникающими элементами медленных волн (Лужников Е. А., 1982). В случае отравления в результате попадания яда на кожу типичны ограниченная потливость и фибрилляции по месту резорбции.

Лечение

Основные мероприятия при лечении отравлений ФОС состоят в следующем:

— выполнение манипуляций и назначение лекарственных препаратов для ликвидации синдромов и состояний, представляющих непосредственную угрозу жизни пострадавшего: бронхоспастического и аспирационно-обтурационных синдромов — интубация трахеи, отсасывание слизи, применение холинолитических аэрозолей; гипоксии — оксигенотерапия, а при угрозе остановки дыхания — ИВЛ; судорожно-

го синдрома — назначение атропина и противосудорожных средств; коллапса — применение сосудосуживающих средств; выраженной аритмии — атропин, холинолитические аэрозоли, противоаритмические средства; шока — весь комплекс противошоковых мероприятий;

— удаление, связывание и инактивация невсосавшегося яда: промывание желудка, назначение энтеросорбентов, слабительных, сифонная клизма, удаление загрязненной одежды и обработка мест контакта с ядом щелочами;

— введение антидотных средств: атропин и другие холиноблокаторы, реактиваторы ХЭ, бензодиазепины, антикальциевые средства, магния сульфат;

— инфузионная терапия: плазмозамещающие растворы, растворы электролитов, эритроцитарная масса;

— удаление всосавшегося яда: форсированный диурез, гемосорбция, гемодиализ, перитонеальный диализ, заменное переливание крови;

— снижение тяжести интоксикации и профилактика ее последствий: применение средств патогенетической и симптоматической терапии (мембраностабилизаторы, антигипоксанта, антиоксиданты, антибиотики, иммуностимуляторы и др.).

Согласно данным Ф.М.Бидермана (1990) при пероральном отравлении карбофосом взрослых особое значение имеет немедленное промывание желудка непосредственно вслед за устранением угрожающих жизни проявлений интоксикации, но главное до применения атропина. Введение атропина перед промыванием желудка снимает пилороспазм и способствует переходу яда в тонкий кишечник, где он оказывается недоступным для удаления. К сожалению, в этот период времени пищевод спазмирован и введение зонда требует особых мануальных навыков, при отсутствии которых можно вызвать перфорацию пищевода. Если зонд, даже при условии его обильного смазывания (предпочтительно лидокаиновой пастой), ввести не удастся, а беззондовое промывание оказывается невозможным из-за состояния пострадавшего, то все же следует начинать с атропинизации при последующем промывании желудка после устранения спазма.

Желудок необходимо промывать через зонд водой, комнатной температуры (18—24°C). Промывание производят до чистых промывных вод, а при наличии запаха инсектицида — до его исчезновения. Отдельные порции и общий объем используемой воды определяется возрастом (см. I том).

Особое внимание обращают на предотвращение попадания содержимого желудка в дыхательные пути. Промывание выполняют при любом сроке оказания помощи, даже через несколько дней после приема яда, повторно, в тяжелых случаях 3—4 раза через каждые 4—6 ч, для чего зонд не удаляют. Во время промывания в желудок вводят энтеросорбент (ваулен, полифепан, активированный уголь), а по окончании промывания — солевое слабительное (магния или натрия сульфат). Промывание желудка в последующем дополняется высокими сифонными клизмами (Мошкин Е.А., Пукач

Л.П., 1973). При сохранении симптомов интоксикации в дальнейшем промывание и клизмы делают ежедневно до исчезновения признаков активации или блокады М- и(или) Н-ХРС.

При попадании капель ФОС на одежду или кожу их снимают сухим тампоном с последующим обтиранием загрязненных мест кожи 10—15% раствором нашатырного спирта и обмыванием всего тела теплой водой с мылом и натрия гидрокарбонатом. При подозрении на загрязнение волос их следует состричь. Ногти срезать (Михов Х., 1985).

Атропинизация

Основным антидотным средством при отравлении ФОС остается атропин, применение которого позволяет купировать явления активации большинства М-ХРС как на периферии, так и в ЦНС.

Атропинизацию принято подразделять на интенсивную и поддерживающую. Интенсивная атропинизация подразумевает возможно более быструю и полную блокаду всех чувствительных к атропину ХР, что ведет к устранению мускариноподобных эффектов, возникающих при отравлении ФОС. При интенсивной атропинизации препарат вводят внутривенно до устранения саливации, бронхореи, гипергидроза и других симптомов. Прерывать атропинизацию резко или проводить ее несистематически опасно ввиду возможного рецидива холинергического возбуждения или инициации волнообразного (блокада — активация — блокада и т.д.) течения интоксикации, что опасно.

При отравлении легкой степени тяжести старшим детям, как и взрослым, атропин вводят в насыщающей дозе 1—2 мг (1—2 мл 0,1% раствора), 7—10 лет — 0,7—0,9 мг, 4—7 лет — 0,5—0,7 мг, 1—4 года — 0,3—0,5 мг, до 1 года — 0,2 мг. В случае отсутствия должного эффекта повторные инъекции в дозах, зависящих от степени тяжести пострадавшего, производят с интервалом 5—10 мин с тем, чтобы блокировать все симптомы активации М-ХРС в течение часа. При этом у взрослых дозы атропина могут достигать в случае отравления легкой степени тяжести 2—4 мг, средней степени тяжести — 10—15 мг, тяжелой степени — 25—35 мг. Поддерживающую атропинизацию производят с интервалом 4 ч при использовании меньших доз (по состоянию пострадавшего). В первые сутки у взрослых суммарное количество введенного атропина при легком отравлении обычно составляет 4—6 мг, при отравлении средней тяжести — 20—25 мг, тяжелом — 60—150 мг и более. Состояние атропинизации поддерживают на протяжении всего времени, необ-

ходимого для элиминации яда, — 2—4 суток. Детям при отравлении средней тяжести вводят удвоенную дозу атропина, и повторные инъекции в первые часы надо делать с интервалом в 15 мин. Состояние атропинизации поддерживают повторением инъекций через 3—4 ч. При тяжелых отравлениях детям первую дозу вводят внутривенно, она должна быть в 2—4 раза больше дозы, указанной для легкого отравления; затем производят подкожные или внутримышечные введения удвоенных доз с интервалом 5—8 мин до состояния переатропинизации, которую поддерживают в течение 3—4 суток. Следует отметить, что блокада М-ХР более двух суток сама по себе может повлечь нежелательные и опасные последствия, к тому же на поздних стадиях отравления эффективность атропина как антидота резко падает. Лишь в крайних случаях атропинизация с применением значительно меньших доз может быть продлена до 3—4 суток.

Признаками переатропинизации могут служить сухость кожи, подавление саливации и бронхорея. Величина зрачков обычно увеличивается, но может и не изменяться. У большинства больных в начальной стадии отравления отмечается тахикардия, поэтому частота пульса как критерий переатропинизации может быть использована только при отравлении легкой степени тяжести. Покраснение кожи у детей также не является надежным признаком. Поскольку на фоне отравления ФОС выносливость к атропину существенно повышается, то, несмотря на отсутствие надежных признаков достижения блокады ХР, опасаться его передозировки особенно не следует, однако необходимо помнить, что дети менее выносливы к атропину, чем взрослые. Требуется следить за температурой тела и своевременно принимать меры для устранения гипертермии. Возникающие атропиновые психозы и психомоторное возбуждение купируются введением растворов сибазона (реланиума, седуксена).

Согласно современным данным атропин блокирует в основном М-2 ХР, в то время как в сосудах, сердце, желудке, кишечнике, вегетативных ганглиях, мозге (в частности, в коре больших полушарий, гиппокампе, ядрах перегородки) имеются также и М-1 ХР, которые блокируются пирензепином, обладающим, к сожалению, только периферическим действием. По этой причине атропин не является полным антагонистом ФОС. Более того, блокируя тормозные пресинаптические М-2 ХР, атропин способствует освобождению АХ (Зеймаль Э. В., Шелковников С. А., 1989). Тем не менее пока он

остается основным антидотным средством. Учитывая, что атропин не является универсальным антагонистом ФОС даже и на М-ХРС, его применение следует дополнять и подкреплять использованием других холинолитиков, выпускаемых в настоящее время в ампулированной форме. Целесообразно использовать, в частности, М-, Н-холиноблокатор апрофен, обладающий выраженным центральным действием, и периферические холиноблокаторы: М-2 блокатор метацин, проявляющий некоторую повышенную тропность к ХРС гладкой мускулатуры и М-1 холиноблокатор пирензепин (к сожалению, клинический опыт его использования при отравлении ФОС отсутствует). О необходимости применения бронхолитических М-холиноблокаторов в виде аэрозолей — ипротропиум бромид (препарат атровент) и тровентол — упоминалось выше.

Назначение реактиваторов холинэстеразы

Даже при высокой эффективности холиноблокаторов лечение необходимо дополнить применением реактиваторов ХЭ, которые при отсутствии выраженной гипоксии вводят одновременно или сразу вслед за холинолитиками (введение в одном шприце не рекомендуется). Эти соединения обладают высоким сродством к ФОС и способны отнимать их от ХЭ и ХР, что ведет к восстановлению гидролитической функции фермента и снижению активации М- и, особенно, Н-ХР. Многими авторами отмечена способность реактиваторов потенцировать эффект атропина, даже в том случае, если они применяются после «старения» комплекса ФОС-ХЭ, в результате чего ХЭ не реактивируется, или при отравлении такими антихолинэстеразными средствами, в частности карбаматами, связь которых с ХЭ вообще не подвержена действию реактиваторов. Установлено, что эти препараты помимо реактивирующего действия способны частично блокировать Н-ХРС, подавлять освобождение АХ, оказывать аллостерическое тормозное воздействие на ХР. Согласно материалам С. Н. Голикова (1968) реактиваторы при отравлении ФОС детей оказывают «исключительно благоприятное действие, что ввиду более низкой эффективности атропина по сравнению со взрослыми придает реактиваторам ХЭ особое значение».

В качестве реактиваторов используют дипиросим (ТМБ), а также новые препараты аллоксим и диэтиксим. Дипиросим выпускается в ампулах по 1 мл 15% раствора. Старшим детям, как и взрослым, на стадии легкого отравления его вводят внутримышечно по 150 мг

(1 мл) повторно через 1—3 ч 2—3 раза. На стадии отравления средней тяжести в течение первых суток вводят до 600 мг препарата. При тяжелом состоянии больного разовую дозу увеличивают до 2 мл, которые вводят внутривенно и обязательно сочетают с назначением других реактиваторов. При крайне тяжелом отравлении используют до 10 мл препарата. Детям дипиросим вводят в зависимости от тяжести состояния по 1—3 мг/кг повторно до исчезновения фасцикуляций или до прояснения сознания, но только при наличии эффекта от первого введения (Лудевиг Р., Лос К., 1983).

Аллоксим, выпускаемый в виде лиофилизированного порошка по 75 мг, используют в зависимости от тяжести состояния однократно или повторно. Суточная доза — до 600 мг. Суммарная доза — до 900 мг. Диэтиксим выпускается в ампулах в виде 5% и 10% раствора. Будучи третичным, препарат проникает через ГЭБ. Используется самостоятельно или в сочетании с дипиросимом у взрослых при начальных признаках отравления внутримышечно в дозах 0,3—0,5 г. В случае необходимости при утяжелении интоксикации его применяют повторно 2—3 раза через 3—4 ч. При тяжелых интоксикациях дозы увеличивают в 2 раза и вводят, чередуя с дипиросимом. Дозировка и конкретные рекомендации применения аллоксима и диэтиксима у детей младшего возраста разработаны недостаточно. Можно рекомендовать применение в дозах, пропорциональных массе тела. Рекомендуются чередование реактиваторов с учетом того, что аллоксим наименее, а дипиросим наиболее токсичен (Троцевич В. А., Курашов О. В., 1991).

Назначение других антидотов

Бензодиазепиновый препарат диазепам (седуксен, реланиум, сибазон — отечественные препараты) впервые был использован для лечения отравления паратионом D. Barcoff с соавт. в 1969 г. и в настоящее время является общепризнанным антидотным средством. В качестве врачебного антидота ФОС принят на снабжение армии США, Англии и Франции (Bagriot V. et al., 1991). Механизм лечебного действия бензодиазепинов полностью не раскрыт. Частично он связан с активацией ГАМК-ергических систем (Lallement G. et al., 1993), частично со способностью подавлять освобождение АХ. Существенной особенностью сибазона является потенцирование эффекта как атропина, так и реактиваторов ХЭ, причем лечебное действие начинается с первых минут отравления и сохраняется до той стадии, когда атропин не эффективен.

Сибазон рекомендуется применять уже при легком отравлении в момент появления выраженного возбуждения и психотических реакций. В случае отравления средней тяжести его используют с целью подавления фасцикуляций и тремора, а также для профилактики нарушения микроциркуляции и возникновения судорожного синдрома. При тяжелых отравлениях он является основным средством для устранения судорог и борьбы с нарастающим расстройством кровообращения в микрососудах. Предупреждает вызываемую судорогами гибель нейронов. Сибазон более эффективен, если применяется после атропина (Shih T., 1990). Для предупреждения и устранения судорог препарат вводят как внутримышечно, так и внутривенно (струйно или капельно). Выпускается в ампулах по 10 мг. У взрослых высшая разовая доза — 40 мг, суточная — 70 мг. Для устранения судорог дозы должны быть значительно повышены — иногда и до 20-кратной транквилизаторной (но при этом следует учесть возможность угнетения дыхания и даже его остановку). При выраженных судорогах рекомендуется трехкратное введение с интервалом 3 ч. Препарат не следует использовать в фазе параличей, которые он может усилить.

Для устранения возбуждения ЦНС и судорожного синдрома используется также магния сульфат, который вводят внутримышечно. Согласно последним сведениям препарат оказывает антиглутаматный эффект и может быть эффективен на той стадии судорог, на которой действие атропина ослабляется (Fischer S. et al., 1993).

Антикальциевые средства (блокаторы кальциевых каналов), такие как верапамил, нифедипин, дилтиазем и др., были предложены для лечения отравлений ФОС (Dretchen K. et al., 1986) на том основании, что интоксикация этими веществами ведет к резкому повышению содержания ионизированного кальция в цитоплазме нервных клеток. Как известно, ограничение поступления кальция в нервные окончания снижает освобождение АХ, а блокада постсинаптических медленных кальциевых каналов, в частности нейронов и кардиомиоцитов, предупреждает возникновение дезорганизации биохимических процессов внутри клеток и их гибель. Несомненно имеет значение также и снижение поступления кальция в глутаматергические нейроны, участвующие в формировании судорожного синдрома и кальциевой гибели нервных клеток. Кроме того, эти препараты блокируют выброс вазоактивных веществ в кровь при гипоксии, стабилизируют мембраны эритроцитов, оказывают дезагрегирующее действие, ак-

тивируют противосвертывающую систему и фибринолиз. Наиболее активным признан препарат флунаризин (Finnegan K. et al., 1993). С полным основанием антикальциевые препараты могут быть отнесены к антидотным средствам. Их эффект осуществляется более полно на фоне атропинизации, поскольку сохранение активации М-ХР ведет к усилению вхождения кальция внутрь клеток и его освобождению из депо.

Г. В. Зариньшем и соавт. (1986) показана способность другого антикальциевого препарата — форидона снижать захват кальция клетками гладкой мускулатуры сосудов, чем, вероятно, в значительной степени объясняется положительный эффект антикальциевых средств при расстройстве микроциркуляции. Работами Л. С. Припутиной (1993) и М. Л. Калмансона (1995) форидон был внедрен в практику терапии отравлений карбофосом. Он рекомендован для применения при тяжелых отравлениях ФОС как нейро- и кардиопротектор, как средство для устранения предсердной тахикардии и желудочковой экстрасистолы, а также для восстановления нарушенной микроциркуляции и общего потребления кислорода. Однако показатели кислотно-основного состояния и биохимические изменения, регистрируемые в крови при отравлении ФОС, не устраняются.

Форидон оказывает отрицательное инотропное действие, что в сочетании с кардиотоксическим действием ФОС может явиться причиной внезапной остановки сердца. Во избежание возникновения побочных эффектов форидон применяется только в разведении физиологическим раствором внутривенно капельно в суммарной дозе 0,014 мг/кг со скоростью 0,0003 мг/(кг·мин). Использование антикальциевых средств противопоказано при гипотонии, нарушении атриовентрикулярной проводимости и ослаблении сердечной деятельности.

Необходимо подчеркнуть, что все рекомендуемые антидотные средства обладают взаимопотенцирующим действием в лечебном отношении и суммацией отрицательного влияния на внутриклеточный метаболизм при длительной блокаде М-ХР. Их передозировка или слишком длительное применение, хотя и менее опасны, чем недостаточно интенсивное антидотное лечение, однако далеко не безразличны. Нередки случаи, когда вместо лечения отравления одним веществом приходится иметь дело с отравлением несколькими веществами.

При попадании ФОС в глаза производят их промывание 1—2% раствором гидрокарбоната натрия с последующим закапыванием раствора новокаина. При резком миозе со светобоязнью

и головной болью — закапывание в конъюнктивальные мешки 1% раствора атропина. Если миоз является результатом резорбтивного действия яда и не имеет крайне выраженной степени, то устранять его не следует, поскольку он является критерием для оценки степени атропинизации и эффективности лечения.

Устранение патологических синдромов

Судорожный синдром устраняют введением антидотных средств — атропина, сибазона (реланиума), магния сульфата. Показана также краниocereбральная гипотермия.

Гипоксия. Даже при отравлении средней тяжести бронхоспазм и обтурация дыхательных путей вспененным секретом могут стать причиной удушья, непосредственно угрожающего жизни. В этом случае оказание помощи следует начинать с туалета полости рта, отсасывания слизи и применения холинолитических аэрозолей в виде 1—4 «толчков» в зависимости от возраста и тяжести интоксикации. Немедленно вслед за этим производится оксигенотерапия. При коматозном состоянии производят интубацию трахеи трубкой с раздуваемой манжеткой, что позволяет полностью исключить аспирацию рвотных масс и промывных вод. После подсушивания бронхиального дерева введением холинолитиков трахею и бронхи промывают 2% раствором натрия гидрокарбоната или изотоническим раствором хлорида натрия с добавлением 500 тыс. ЕД пенициллина. При более глубоких нарушениях дыхания (угнетение дыхательного центра, гипертонус или паралич мышц, шок) пострадавших переводят на ИВЛ, для чего при необходимости, в частности при неустраняемой гиперсекреции, производят нижнюю трахеостомию. В случае сохранения естественного дыхания и при гипертонусе дыхательных мышц ИВЛ производится с использованием миорелаксантов. При этом необходимо помнить, что применение деполаризующих миорелаксантов (дитилина, декаметония и т.п.) противопоказано. Антидеполяризующие миорелаксанты (тубокурарин, ардуан и др.) при отравлении ФОС значительно менее эффективны, и продолжительность их действия короче, чем обычно, что требует индивидуального дозирования препаратов.

Проведение оксигено-, а тем более оксигенобаротерапии требует постоянного контроля за насыщением крови кислородом. Не следует забывать о том, что избыток кислорода подстегивает и без того текущий ускоренным ходом процесс перекисного окисления липидов, требующий обязательного ограничения (Владимиров Ю. А. и др., 1991). Более того, длительная ингаляция чистого

кислорода приводит к поражению бронхов и легких с возникновением ателектазов и отека (Баранов В.М. и др., 1994). При отравлении некоторыми ФОИ, в частности карбофосом, производными паратиона и хлорофосом, избыточная оксигенация может активировать образование их более токсичных метаболитов.

Кроме оксигенотерапии борьба с развивающейся гипоксией, особенно на поздних стадиях и при тяжелом отравлении, ведется с применением антигипоксантов (Лукиянова Д.Л. и др., 1991). Среди них особое внимание уделяется оксибутирату натрия, который обладает также противошоковым действием и способностью ослаблять отек мозга, а потому может быть использован как при среднетяжелом, так и при крайне тяжелом отравлении. Оксибутират натрия улучшает утилизацию пировиноградной и молочной кислот, устраняя внутриклеточный ацидоз, поддерживает процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях. Поскольку его действие сопровождается усилением вхождения калия в клетки, одновременно вводят калия хлорид (1/10 от дозы оксибутирата натрия). У взрослых препарат применяют в субнаркологических дозах порядка 30—40 мл внутривенно (медленно) или 50—60 мл 20% раствора внутримышечно. Детям оксибутират натрия вводят (внутривенно, внутримышечно) в дозе 100—150 мг/кг массы тела. Из прочих антигипоксантов используют пирацетам (ноотропил), который обладает способностью расширять сосуды мозга и улучшать реологические свойства крови. Этот же препарат целесообразно использовать в случае передозировки атропина. Рекомендуют также мексидол и пиридоксальфосфат в растворах для инъекций.

Коллапс. Основной причиной резкого падения АД является повышение содержания АХ в крови и действие ФОС на ХРС эндотелия и гладких мышц сосудов. При сочетании с брадикардией необходимо внутривенное введение атропина, экстренное начало инфузионной терапии с капельным введением допамина (предпочтительно) или норадреналина. При этом следует учитывать, что сужение резистивных сосудов при расширении емкостных сосудов способствует возникновению шока.

При аритмиях, представляющих опасность для жизни, в первую очередь применяют холмоблокаторы ингаляционно, а также и другие антидоты. При фибрилляции предсердий на фоне нормотензии могут быть использованы бета-блокаторы. Расширение показаний к назначению препаратов этой группы, в частности их использование для устранения тахикардии, если она не вызвана передозировкой атропина,

опасно, поскольку они могут стать причиной ослабления сердечных сокращений (Valero A., Golan D., 1967). Экстренный эффект при фибрилляции желудочков достигается внутривенным введением лидокаина и, в меньшей степени, других стабилизаторов мембран: этмозина, этацизина, новокаинамида. Последний обладает ганглиоблокирующим действием, что заставляет относиться к нему с осторожностью (опасность ортостатического коллапса).

Острая сердечно-сосудистая недостаточность наиболее часто встречается при позднем поступлении больных. Она может быть обусловлена как циркуляторной гипоксией, так и прямым токсическим действием ФОС на сердце и сосуды (Горбань В.Л. и др., 1977). Для лечения помимо антидотных средств используется внутривенное введение низкомолекулярных плазмозаменителей, гормонопрепаратов, сердечных гликозидов, внутриартериальное нагнетание крови и плазмозаменителей. В критических ситуациях используется кардиостимуляция с помощью искусственного водителя ритма. Ослабление левого желудочка может стать причиной отека легких, тем более что все ФОС вызывают поражение легочной ткани уже на ранних стадиях отравления (Мозес И.А., 1977), борьбу с которым проводят общепринятыми мерами (см. соответствующий раздел I тома).

При экзотоксическом шоке используется весь комплекс противошоковых мероприятий с одновременным введением антидотных средств.

Инфузионная терапия

Инфузионная терапия позволяет не только достичь разведения и ускорить выведение ядов и их метаболитов, но и улучшить микроциркуляцию, возместить относительную недостаточность объема крови, бороться с нарастающим отеком тканей, корригировать электролитный состав крови и кислотно-основное состояние, обеспечить форсированный диурез, производить капельное введение лекарственных препаратов, снизить эндотоксикоз.

Гемодилюция достигается введением изотонических кристаллоидных растворов и низкомолекулярных плазмозаменителей обычно в соотношении 3:1, чтобы добиться снижения гематокрита на 20% от исходной величины.

Для возмещения нарушения электролитного состава рационально введение раствора калия хлорида. Взрослым при легких отравлениях калий вводят из расчета 3—4, при отравлении средней тяжести 4—6, тяжелых — 7—10 г/сутки. Введение калия целесообразно сочетать с глюкозой и инсулином, что способствует его проникновению внутрь клеток и ликви-

дации внутриклеточного ацидоза. Предпочтительно введение электролитов под контролем их содержания в плазме.

Биохимический контроль особенно важен для оценки и коррекции кислотно-основного состояния и pH крови. В начальной стадии отравления одышка, а затем активное проведение ИВЛ ведет к дыхательному алкалозу, что в некоторых случаях, а именно при отравлении карбофосом, дихлофосом и другими активными в организме ФОС, может ускорить образование токсичных метаболитов. В данной ситуации целесообразно введение кислотообразующих мочегонных — диакарб, что одновременно с коррекцией pH способствует форсированию диуреза. По той же причине на этой стадии отравления не рекомендуется введение растворов натрия бикарбоната. Однако по мере развития интоксикации, особенно при возникновении тканевой гипоксии, развивается сначала компенсированный, а затем декомпенсированный ацидоз, требующий обязательной коррекции. Натрия гидрокарбонат повышает щелочной резерв и ликвидирует внеклеточный ацидоз, что может быть достаточным лишь на ранних стадиях его возникновения. Его применение допустимо лишь в ограниченных пределах, поскольку гиперкапния ведет к торможению дыхательного центра, а при недостаточной вентиляции легких — к усугублению внутриклеточного ацидоза. С особой осторожностью к применению натрия гидрокарбоната следует относиться при сердечной недостаточности.

В комплекс инфузионной терапии входит переливание крови (свежей или прямое переливание) или эритроцитарной массы, что увеличивает депонирование ФОС на активной ХЭ сыворотки и эритроцитов, поскольку некоторые ФОС обладают избирательным сродством к одному типу ферментов.

При проведении инфузионной терапии обязательно следует предусмотреть введение средств, подавляющих перекисное окисление липидов, — антиоксидантов. Ускорение этого процесса резко утяжеляет лечение интоксикации, в то время как замедление может оказаться весьма эффективным само по себе, хотя практически используется феномен их положительного взаимодействия с холинолитиками. Среди многочисленных средств, проявляющих антиоксидантное действие, на первое место должны быть поставлены естественные компоненты антиоксидантной системы организма: α -токоферол (5%, 10% и 30% масляный раствор в ампулах по 1 мл для внутримышечного введения) и аскорбиновая кислота (ампулы по 1 и 2 мл 5% раствора внут-

ривенно или внутримышечно), а также рибофлавина мононуклеотид (1% раствор в ампулах для внутримышечного введения), никотинамид (2,5% раствор в ампулах по 1 мл для подкожного, внутримышечного и внутривенного введения). Весьма эффективен эмоксилин, обладающий также антигипоксическим, антиагрегантным и ангиопротекторным действием (ампулы 1% раствора) и др. При сочетанном применении антиоксидантов их эффекты обычно потенцируются.

При выраженном нарушении микроциркуляции, нарушениях сердечной деятельности и угрозе возникновения шока в инфузионную терапию необходимо включать мембранопротекторы (антикальциевые средства, не обладающие выраженным гипотензивным действием, эссенциале — комплекс фосфолипидов и витаминов для капельного внутривенного введения) и ингибиторы протеолиза (ингитрил, пантрипин, контрикал, гордокс).

Ускорение выведения всосавшегося яда

Наиболее простым мероприятием является форсирование диуреза, для чего на фоне инфузионной терапии внутривенно вводят мочегонные средства: маннитол или лазикс (фуросемид).

При тяжелых отравлениях рекомендуется заменное переливание крови.

С целью повышения детоксицирующей функции печени необходимо введение растворов глюкозы с аскорбиновой кислотой и гормонами коры надпочечников. Целесообразно назначение комплекса витаминов группы В, рибоксина, обладающего также антиаритмическим действием (2% раствор в ампулах для внутривенного введения).

Проведение инфузионной терапии является подготовкой к выполнению хирургических методов детоксикации, абсолютным показанием для которых является тяжелое состояние больного. Наиболее доступным и эффективным методом является гемосорбция активированным углем (СКТ-6а, СКН и др.). Неоднократно подчеркивалось, что проведение гемосорбции необходимо уже на догоспитальном этапе оказания помощи. Это обстоятельство связано с тем, что циркуляция большинства ФОС в крови непродолжительна, и гемосорбция высокоэффективна лишь в первые часы после отравления. В дальнейшем ее проведение направлено на выведение метаболитов ядов, что способствует общей детоксикации. При этом рекомендуется производить определение ФОС и продуктов их биотрансформации в крови. Поскольку во время процедуры сорбируются также гормоны и введенные лекарственные препараты, после де-

сорбции с целью стабилизации АД целесообразно дополнительное введение допамина (или норадреналина), а при необходимости также кортикостероидов и антидотных средств. В настоящее время особое внимание уделяется необходимости возможно более раннего применения гемосорбции на догоспитальном этапе (Афонин Н. В. и др., 1991).

В настоящее время гемодиализ с помощью искусственной почки как менее избирательный метод удаления яда при отравлении ФОС используется реже, однако при отсутствии возможности гемосорбции проведение гемодиализа совершенно необходимо. Вследствие его меньшей эффективности длительность сеанса продолжается до 7 ч. Гемодиализ рекомендуется и как дополнение к гемосорбции на поздних стадиях отравления, на 2—3 сутки, с целью удаления метаболитов ФОС, не определяемых лабораторными методами.

Перитонеальный диализ можно использовать как самостоятельно, так и в дополнение к другим хирургическим методам удаления всосавшегося яда. В большей степени он показан в тех случаях, когда при сохраненной клинике отравления в крови обнаруживаются лишь малые концентрации ФОС, что свидетельствует о его поступлении из жировых депо (сальник, кишечник). Обычно такая ситуация складывается на 2—4 день после возникновения отравления. В каждой порции выводимой жидкости желательно определять содержание ФОС, которое обычно составляет 50—80% от концентрации в крови. Процедуру диализа производят до тех пор, пока ФОС удастся обнаружить. Обычно это составляет 10—12 смен диализирующего раствора (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989).

Лечение отравления в соматогенной фазе

После устранения острых явлений интоксикации назначают комплексы гепатопротекторных препаратов, анаболизанты, средства, нормализующие липидный обмен, стимуляторы иммунитета, витаминопрепараты. Противобактериальную терапию с использованием антибиотиков широкого спектра действия производят профилактически сразу вслед за переводом больного на ИВЛ (с обязательным контролем чувствительности бронхиальной флоры к антибиотикам) и в соматогенной стадии при подозрении на возникновение пневмонии.

Учитывая снижение выносливости к ФОС при повышении температуры тела, необходимо бороться с гипертермией назначением жаропонижающих средств — анальгина внутримышечно и физических методов охлаждения.

Наиболее грозным осложнением в этот период является возникновение пневмонии, в основе патогенеза которой лежит сочетание снижения иммунитета с остаточными аспирационно-обтурационными явлениями, отеком легких и токсическим поражением легочной ткани. Пневмонии в этот период протекают тяжело и с плохим прогнозом.

Продолжают дезинтоксикационную и десенсибилизирующую терапию. Используют вливания глюкозы с инсулином, гистаминоблокирующие средства. При явлениях полиневрита назначают дибазол, кокарбоксилазу, цианокобаламин, проводят физиотерапевтические процедуры. Постинтоксикационные психозы, бессонница, ночные страхи легко купируются назначением бензодиазепинов или амизила. Значительно опаснее поздние отеки мозга и другие неврологические нарушения (слабость ног, арефлексия, параличи черепно-мозговых нервов), которые могут возникать даже на фоне продолжающейся терапии атропином (Wadia R. et al., 1974).

При отравлениях тиофосом, хлорофосом и некоторыми другими ФОИ, по данным Е. В. Лужникова и Л. Г. Костомаровой (1971), у 8% больных, перенесших тяжелое отравление, на 2-й день на фоне удовлетворительного состояния возникает рецидив острых явлений и смерть от остановки дыхания. В этих случаях атропин малоэффективен и требуется немедленное применение ИВЛ. Учитывая возможность отсроченных осложнений и рецидивов, детей после перенесенного отравления необходимо выдерживать на койке до полного исчезновения опасности — 4—7 дней. Перед выпиской обязателен контроль за состоянием печени. Наиболее чувствительным показателем является изменение активности АлАТ и отношение его величины к АсАТ (Пирсихалова А. В., 1991). Причиной инвалидизации после выписки могут явиться полиневриты, хронический гепатит или(и) нефрит, очаговый миокардит, энцефалопатии, миопатии. Дети, перенесшие тяжелое отравление, нуждаются в длительном санаторно-курортном лечении.

Основные ошибки лечения отравлений ФОС состоят в неполном промывании желудка, отказе от сифонных клизм, недостаточной обработке кожи, недостаточной атропинизации, неполной очистке дыхательных путей, запоздалом применении реактиваторов и в занижении их доз, недостаточной оксигенации, введении малых доз бензодиазепинов, неадекватном применении антикальциевых средств, отсутствии борьбы с нарушением электролитного состава крови, малом внимании к возможности возникновения пневмонии.

Примеры

Мальчик 8 лет поступил в больницу с диагнозом острый ревматизм (!). Почувствовал себя больным в школе. Заболевание началось с нарушения зрения, рвоты и одышки. За несколько дней до этого у него было сходное состояние. Тогда же он чувствовал боли в суставах. Результаты осмотра: больной в состоянии комы; конечности полностью расслаблены; лицо цианотично, мышцы лица подергиваются, зрачки резко сужены; дыхание слабое, «булькающее», 40 раз в мин; во рту и трахее много слизи; пульс — 140 в мин; артериальное давление 108/80; сухожильные рефлексы отсутствуют. Лейкоцитов — 23000. Сегментоядерных нейтрофилов — 63, палочкоядерных — 27, лимфоцитов — 7, эозинофилов — 1. В моче положительная ацетоновая реакция. Холинэстераза сыворотки угнетена на 60%, эритроцитов — на 80%. Немедленно рот был очищен от слизи и больному дан кислород (через маску). Одежда снята и тело обмыто с мылом. После этого больному внутривенно введен атропина сульфат в дозе 0,4 мг. Инъекции атропина повторены 4 раза с интервалом 20 мин. После последней инъекции ребенок открыл глаза и заговорил. Вскоре после этого к нему полностью вернулось сознание. Введено (примерно через 2 ч после поступления) 500 мл 5% раствора глюкозы с 500 мг 2-ПАМ. После введения зрачки расширились до половины нормы, повышенная секреция исчезла. Дыхание стало глубоким и нормальным. Дополнительно внутривенно еще раз введен атропин 0,4 мг с повторением внутримышечных инъекций через каждые 5 ч. После второго введения зрачки пришли к норме, однако появились жалобы на боль в животе и тошноту. Повторно введен 2-ПАМ в той же дозе. Через 30 мин после повторного введения 2-ПАМ (через 13 ч после начала лечения) прекратились вздрагивания мышц. Температура тела повысилась до нормы. Инъекции сульфата атропина продолжали 4 дня. Ребенок выписан на 6-й день в хорошем состоянии. При обследовании обнаружено, что он играл с коробками из-под фосфодрина (смертельная доза 6 мг/кг) и отравление наступило в результате поступления

яда через кожу (Weggen M. C. Cinrad P. I., 1963).

Трехлетний мальчик, играя с братом, взял бутылку с малатионом и выпил из нее около 10 мл. Немедленно после проглатывания ребенок закашлялся. Мать сразу же дала ему стакан молока (!), яйцо и разболтанную в воде окись магния. Состояние ребенка быстро ухудшалось, и через 15 мин он был не в состоянии сидеть. При осмотре врачом (через час после происшествия) отмечено полное мышечное расслабление, резкий миоз, позывы на рвоту, обильное слюноотделение. Промывные воды пахли инсектицидом. Через 1 ч 40 мин ребенок был доставлен в больницу. Зарегистрировано: ступор, рвота, понос, недержание мочи; дыхание быстрое и шумное — 35 в мин; пульс — 120 в мин; артериальное давление — 95/50; температура — 37°C. Лицо гиперемировано. Оба зрачка равномерно сужены, не реагируют на свет. Во рту и глотке большое количество слюны и слизи. По левому краю грудины выслушивается систолический шум. Акцент II тона на легочной артерии. Перкуторно по всем легким — притупление. Живот мягкий, прослушивается усиленная перистальтика. Сухожильные рефлексы отсутствуют. Рефлекс Бабинского положительный. Hb — 12,4%, лейкоцитов — 8400, сегментоядерных нейтрофилов — 47, несегментированных форм — 5, лимфоцитов — 64, эозинофилов — 1, моноцитов — 1. Моча желтая, прозрачная, удельный вес — 1,014. Белка нет, сахара нет. Сделано повторное промывание желудка. Сразу после промывания состояние ребенка ухудшилось и появился цианоз. Ребенок помещен в кислородную палатку. Налажен постоянный отсос слизи изо рта. Через час после поступления в больницу введено 0,15 г сульфата атропина внутривенно и столько же подкожно. Сразу после инъекции состояние больного резко улучшилось, дыхание стало свободным. Появились рефлексы на свет. Слюноотделение прекратилось, через 3 ч снова наступило ухудшение, которое было ликвидировано повторным введением атропина. Через 3 дня все признаки отравления исчезли (Goldman H. J., Teitel V. J., 1958).

5.2. Отравления хлорорганическими соединениями

Алдан, дилор, гексахлорбензол, гексахлорпропилен, гексахлоран (1, 2, 3, 4, 5, 6-гексахлорциклогексан, ГХЦГ, ГХГ, бензолгексахлорид, гексатокс, гаммексан, гамма изомер — линдан), гептахлор (1, 4, 5, 6, 7, 8-гептахлор-4, 7-эндометилен-3а, 7, 7а-тетрагидроиндан, велкизол), метоксихлор (ДМДТ, марлат, 4,4-диметоксидифенил трихлорэтан), монохлорбутадиен, немаон, пертан (ДДД, 4,4-дихлордифентлтрихлорэтан), препарат 93 (ДД, смесь ДД, смесь 1,2 и 1,3-дихлорпропана), пентахлорпропан, пропиленхлорид, полихлорпинен (хлортен, ПХП, стробан), п-хлорбензилхлорид, тиодан (1, 2, 3, 4, 7, 7-гексахлорбицикло-/2,2,1/-гептен-5,6-бис-олсиметиленсульфит — смесь изомеров, мамекс, эндосульфат), токсафен (полихлоркамфен, ПХК), кильфен, хлорфен, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен

Общие положения

Наркотизирующий и местнораздражающий эффекты хлорорганических соединений (ХОС) известны с середины прошлого столетия после наблюдения за действием хлороформа на здоровых, а потом и больных людей. За прошедшие годы были выявлены практически все основные токсические свойства хлороформа, его гепато-, нефро-, кардио- и энцефалотоксическое действие, но лишь совсем недавно это наркотизирующее вещество было запрещено к медицинскому применению. Запрещено, но осталось не только как продукт промышленного производства, но и как предмет бытовой химии («Минутка» — средство для чистки одежды и др.). Трихлорэтилен не проявляет типичного для ХОС общетоксического действия только благодаря высокой летучести и кратковременности вызываемого им наркоза. Все остальные свойства у него присутствуют.

В 1948 г. открытие 4,4-дихлордифенилтрихлорэтана — высокоэффективного инсектицида средней токсичности, печально известного под аббревиатурой ДДТ, — было отмечено Нобелевской премией. Только годы спустя было установлено, что как ДДТ, так и очень многие соединения, относящиеся к группе ХОС, практически не разлагаются ни в воде, ни почвенными микроорганизмами, ни ферментами низших и высших живых организмов. Обладая очень высокой липотропностью, эти вещества постепенно передаются по пищевым цепочкам,

откладываясь в жировой ткани наземных, водных и летающих животных. Наибольшей сенсацией было обнаружение ДДТ в жире антарктических пингвинов. С медицинских позиций весьма существенно, что ХОС накапливаются в жировой клетчатке, печени и мозге людей, причем у жителей городов почти с такой же интенсивностью, как и у жителей сельской местности. Несмотря на теоретическое запрещение использования ДДТ и его производных в странах Европы, этот инсектицид продолжают применять во всем мире по так называемым «особым показаниям», в результате чего он закономерно обнаруживается в жировой ткани жителей всего земного шара в очень высоких концентрациях: 4—6 мг/кг в Канаде, 5—11 мг/кг в США, 3—5 мг/кг в Австрии, 20—26 мг/кг в Индии. ДДТ обнаружен примерно в 90% проб молока кормящих матерей. В этом инсектициде привлекает высокая универсальность его действия в сочетании с низкой токсичностью. Его летальная доза при приеме через рот ориентировочно равна 500 мг/кг. В дозах 15—300 мг/кг он вызывает тяжелые отравления с судорогами и рвотой. Даже тяжелое острое отравление через несколько суток проходит бесследно. Наиболее выраженный токсический эффект — угнетение коркового вещества надпочечников — пытались использовать с лечебными целями. Однако созданный препарат митотан практически применяется лишь при злокачественных опухо-

лях надпочечников (ДДТ и его производные, 1982).

После ДДТ были синтезированы сотни весьма эффективных и значительно менее стойких инсектицидов, причем наиболее удачным некоторое время считали препарат гексахлоран (линдан), который до самого последнего времени широко использовали в сельском хозяйстве, однако из-за токсичности в настоящее время его применяют исключительно в смесях. Хотя современные ХОС-инсектициды не имеют такой стойкости, как ДДТ, однако и их обнаруживают в крови у населения, начиная уже с 9-месячного возраста (Richter E., Schmid A., 1976). Вещества этой подгруппы вызывают острые отравления у детей.

ХОС отличаются высокой стойкостью к повышенной температуре, действию воды и кислот. В связи с этим ХОС длительно сохраняются в почве. ДДТ, например, может быть обнаружен даже через 10 лет после применения. Остальные препараты менее стойки, но и они могут оставаться в почве в течение нескольких лет. Частицы веществ в виде пыли и аэрозолей при отсутствии ветра остаются в виде облака после распыления. Разрыхление почвы вновь поднимает эти частицы в воздух. Хлорорганические инсектициды обладают способностью накапливаться в некоторых овощах и фруктах. В моркови, например, ХОС может достигать концентраций, которые в 10 и более раз превышают их концентрацию в почве. У животных ХОС концентрируется в жировой ткани, откладывается в яйцах птиц и икре рыб. Любые зараженные продукты становятся причиной отравлений, поскольку ХОС не разрушаются при кулинарной обработке.

Отравление детей может происходить также при их участии в сельскохозяйственных работах в случае нарушения техники безопасности, при играх на местности, недавно обработанной инсектицидами, случайном или намеренном выпивании растворов и проглатывании таблеток, содержащих ядохимикаты и оставленных в доступном для детей месте. Поскольку ХОС хорошо растворяются в липидах, то они почти беспрепятственно всасываются через неповрежденную кожу, особенно у детей в жаркую погоду. Отравления могут происходить при игре детей с тарой из-под ХОС, случайного загрязнения инсектицидом одежды.

Применение полихлорированных углеводородов в производстве началось на несколько десятилетий раньше, чем в сельском хозяйстве, причем используют не только хлор-, но и прочие галогенизированные жирные и ароматические, предельные и непредельные углеводороды, включающие и не включающие гетероатомы.

Сейчас их сотни тысяч. Они являются источником сырья для химической, резиновой и текстильной промышленности, из них синтезируют пластические массы и красители, их используют в качестве растворителей, теплоносителей, хладагентов и со многими другими целями (Пестициды, 1992). Подробно отравление этими веществами взрослых описано в книге Г. Г. Жамгоцева и М. Б. Предтеченского (1993). Особое внимание к веществам этой подгруппы было обращено после серии катастроф, происшедших в США — 1949 г., Италии — 1976 г., на Тайване — 1979 г., а также и других аварий, более мелких по масштабу, зарегистрированных во многих странах, в том числе и в России. На основании тщательного изучения веществ этой подгруппы было установлено, что в настоящее время существует приблизительно 100 полихлорированных органических соединений, представляющих особую опасность с экологической и токсикологической точек зрения. Из них выделяют как чрезвычайно опасные 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксин (ТХДД), полихлорированные дибензофураны и полихлорированные бифенилы. Установлено, что эти вещества, помимо всего прочего, взаимодействуют с особыми Ah-рецепторами (aromatic hydrocarbon hydroxylase) в протоплазме клеток печени, специфически активируя микросомальное перекисное окисление и, путем особого механизма, вызывая их гибель. Обнаружен цитозольный белковый фактор, который обеспечивает связь комплекса Ah-ХОС с промоторными зонами генома, что ведет к нарушению редубликации ДНК и при хроническом отравлении является причиной канцерогенного действия, а при остром — гибели гепатоцитов (Silbergeld E. K., 1991; Федоров Л. А., 1993). Полихлорированные бифенилы, будучи на порядок менее токсичными, чем диоксины, вызывают поражение волосяных фолликул, активируют ПОЛ, вызывают порфирию, активируют метаболизм стероидных гормонов, вызывают хромосомные аномалии у эмбрионов, атрофию лимфоидной ткани и возникновение опухолей печени (Полихлорированные бифенилы и терфенилы, 1980).

Совершенно очевидно, что в настоящее время необходимо тщательное изучение токсического действия отдельных ХОС и более конкретное разделение всего массива веществ, включаемых в эту группу токсикантов, на мелкие подгруппы если не с едиными, то с близко сходными первичными токсическими реакциями, симптоматикой, патогенезом, течением и методами терапии. Такое членение, вне всякого сомнения, облегчит и диагностику, и лечение интоксикаций. Пока все эти тысячи промышленных, сельскохозяйст-

венных, коммунальных и бытовых ядов объединены в единый конгломерат. Для облегчения конкретной задачи, стоящей перед настоящим изданием, отметим, что среди всех веществ могут быть выделены те, которые описываются

как причина случайных (редко суицидных) отравлений детей. К этим веществам относятся ХОС-инсектициды, дихлорэтан и трихлорэтан. К большинству известных ХОС дети менее выносливы, чем взрослые.

Инсектициды

В данную группу входит большое число соединений разного химического строения, физико-химических свойств и особенностей токсического действия. Особую трудность представляет для диагностики существование десятков разнообразных смесей как отечественного, так и

зарубежного происхождения. Большинство инсектицидов используют в виде аэрозолей и растворов в различных органических растворителях, которые сами могут быть токсичными, что в еще большей мере затрудняет установление правильного диагноза.

Токсикокинетика ХОС

Учитывая, что все ХОС жирорастворимы и в большинстве своем летучи, приходится констатировать, что отравления могут возникнуть при любом пути поступления ядов: через рот, через дыхательные пути, а также через кожу (особенно у детей в летнее время). Учитывая это обстоятельство, абсолютные величины сравнительной токсичности ХОС установить затруднительно. Однако следует отметить существование инсектицидов, которые могут быть отнесены к группе высокотоксичных при любом пути воздействия на организм ребенка, например алдан, гепта-хлор, тиодан, токсафен; их ЛД₅₀ порядка 0,5—50,0 мг/кг. Вместе с тем существуют и малотоксичные вещества, к которым относятся дилор, пертан, п-хлорбензилхлорид, дихлордифенилдихлорэтан, гексахлорпропилен — летальные дозы при любом пути поступления более 5,0 г/кг.

Препараты, принятые внутрь в виде порошков, всасываются медленно, и значительная их часть выделяется с фекалиями. При приеме ХОС в масляных или иных растворах происхо-

дит быстрое и полное всасывание. ХОС быстро покидают кровь и концентрируются в жировой ткани и паренхиматозных органах. Устойчивость к разрушению в печени и прочих тканях приводит к высокой способности к кумуляции, поэтому повторные контакты с ядом приводят к хроническим отравлениям. Элиминация ХОС происходит за счет медленного метаболизма в печени, некоторая часть выводится в неизменном виде с мочой и калом. Токсическая доза нелетучих ХОС элиминируется в течение нескольких недель и более.

Скорость элиминации ХОС весьма различна. Она максимальна для летучих веществ, вызывающих обычно раздражающее и наркотическое действие, и минимальна для веществ с очень высокой гидрофобностью, для которых более типично поражение паренхиматозных органов. Эти вещества, как правило, медленно биотрансформируются и выделяются в основном с калом. Вещества средней продолжительности действия после окисления в значительной мере выводятся с мочой.

Патогенез отравления ХОС

По механизму действия все ХОС политропны: раздражающее действие связано с наличием в молекуле этих веществ хлора и свойственно многим веществам этой группы независимо от того, высвобождается ли хлор при соприкосновении со слизистыми оболочками или нет.

Наркотическое действие возникает по классическому Овертон-Мееровскому типу: молекулы ХОС сорбируются на липидных мембранах нейронов и их отростков, накапливаясь в них и нарушая взаимодействие белков с фосфолипидами. Результатом является дезорганизация работы мембран с нарушением функции ионных каналов, особенно натриевых, поскольку ион натрия

является наиболее гидратированным. Преимущественный выход иона калия ведет к гиперполяризации мембран нейронов и их торможению. Появление препятствия на пути распространения импульсов в сложных многозвеньевых сетях ретикулярной формации ведет к искажению передаваемой информации, изменению внутрицентральных отношений с нарушением ориентировки и восприятия окружающего, а в последующем к возникновению стадии возбуждения. По мере распространения торможения на другие отделы мозга наступает типичный наркоз большей или меньшей глубины. Практически все гидрофобные наркотизирующие средства препятст-

вуют освобождению медиаторов из пресинаптических окончаний, что связывают не только с изменениями свойств мембраны, но и со способностью наркотизирующих веществ нарушать проникновение в глубь клеток ионов Ca , обладающих, как известно, активирующим действием. Очевидно, что разные вещества отличаются по характеру воздействия на мозг, и изучение особенностей механизма наркотизирующего действия ХОС еще впереди.

Судорожное действие ХОС в принципе также связано с нарушением проницаемости ионных каналов, однако для иных ионов, по всей вероятности ионов хлора, являющегося для многих нейронов тормозным ионом. Не исключена возможность облегчения освобождения возбуждающих аминокислот, поскольку возникающие при отравлении ХОС судороги ослабевают в случае применения веществ, блокирующих рецепторы для глутамата.

Поражение печени, паренхиматозных органов и сердечной мышцы связано как со способностью не только сорбироваться на поверхности мембран, но и проникать в глубь клеток, растворяясь в мембранах митохондрий, липосом и других органелл. Особое значение имеет проникновение ХОС в эндоплазматический ретикулум, в котором происходит его микросомальное окисление. При этом с участием цитохромов Р-450 и Р-480 запускается система активации кислорода, которая в принципе нужна для окисления и перевода гидрофобных соединений в

гидрофильные, но которая, ускоряясь и разветвляясь, осуществляет перекисное окисление липидов мембран, являющихся по сути основным органом, обеспечивающим функцию клеток, что влечет за собой весьма тяжелые последствия. А именно: нарушается барьерная функция клеточных мембран — липидный слой становится более проницаемым для ионов, в частности для ионов Ca , который, как известно, является активатором многих внутриклеточных протеаз. Его накопление в протоплазме может вести к дезорганизации биохимических процессов и гибели клетки. Этому способствует нарушение электрической стабильности мембраны, ее электрический пробой и нарушение биоэнергетики. Одновременно нарушаются физические свойства мембраны: возрастает ее вязкость, что также препятствует работе ферментов. Итогом является тяжелое поражение печени, почек и в меньшей степени сердечной мышцы, надпочечников, поджелудочной железы и мозга.

Патогенез даже отдельных основных синдромов токсического действия ХОС остается до конца не раскрытым. Известно, что токсическое действие оказывают не только исходные молекулы ХОС, но и продукты их метаболизма. Наряду с отмеченным выше нарушением функции мембран показано, что ХОС ингибирует ферменты клеточного метаболизма, что ведет к быстрому развитию тканевого ацидоза, нарушению буферных систем крови и дегенерации клеток. В первую очередь клеток печени.

Клиническая картина отравлений ХОС

Среди всего многообразия клинических проявлений можно выделить четыре наиболее важных симптомокомплекса.

1. *Раздражающее действие* жидкости, аэрозолей и паров, которое может варьировать от крайней степени, при которой раздражение сопровождается некрозом тканей, например при воздействии монохлорбутадиена, полихлорпинена и аладана, до почти полного отсутствия какого-либо воздействия даже на слизистые оболочки: гексахлорпропилен, пертан, пентахлорпропан.

2. *Наркотическое действие*. В силу высокой жирорастворимости и наличия у части веществ летучести оно может проявляться при ингаляционном, пероральном и перкутанном поступлении. Наиболее сильно проявляется в случае отравления алданом, немагоном, препаратом ДД и пропиленхлоридом.

3. *Судорожное действие*. Обычно начинается с легкого тремора, постепенно захватывающего все тело и переходящего в клонико-тонические и в некоторых случаях тонические судороги с типичным опистотонусом. На высоте судорожного приступа возможен паралич дыхательного центра. Возникновение судорог наиболее типично для гексахлорана, полихлорпинена и полихлоркамфена, гептахлора и ДДТ. Обычно они возникают в виде самостоятельного синдрома, но могут появиться и перед наступлением наркотического действия.

4. *Способность поражать паренхиматозные органы*, в первую очередь печень, но также почки, надпочечники и сердце. Здесь на первом месте стоит гексахлоран, что и послужило причиной резкого ограничения его использования. К этой же подгруппе относят пентохлорпропан, тиодан.

Поскольку почти все ХОС в той или иной мере обладают местнораздражающим действием, то и симптомы отравления можно четко разделить на местные и резорбтивные. Местное действие проявляется в зоне первого соприкосновения организма с ядом и зависит от пути его поступления. Оно крайне вариабельно по степени выраженности. У многих ХОС (ДДД, моно-

хлорбутадиен, алдан, полихлорпинен, немагон, п-хлорбензилхлорид) местное действие выражено достаточно сильно, а потому играет существенную роль в картине интоксикации. У большинства препаратов местнораздражающее действие либо не является ведущим, либо не проявляется вообще, что придает общей картине интоксикации ХОС большую пестроту и затрудняет диагностику. Раздражающее действие, как правило, проявляется сразу и со временем нарастает. Так, при проглатывании монохлорбутадиена быстро развивается острый гастрит, проявляющийся слюнотечением, чувством сжатия в пищеводе, упорной рвотой и болями в животе, иногда в виде кишечной колики. У значительного процента отравленных вслед за тем возникает энтерит. Через 2—12 ч после проглатывания яда появляется плесневой запах изо рта. Одновременно поражаются глаза: возникает конъюнктивит, жжение в глазах, блефароспазм, нарушение зрения, головная боль.

Резорбтивное действие начинается не сразу, иногда через несколько часов после контакта с ядом: быстрее всего при ингаляционном отравлении, медленнее при приеме яда через рот и совсем медленно при загрязнении кожи и одежды. В первую очередь отмечаются нарушения функции центральной нервной системы. Отравленные жалуются на головную боль и головокружение. Очень типично появление резкой общей слабости и болей в конечностях. Типично возникновение озноба без повышения температуры тела. Иногда возникает онемение языка и кожи лица. Позднее появляется легкий тремор пальцев, сначала при движении, а потом и постоянный. Дети чаще беспокойны, плаксивы, но иногда отмечают и заторможенность. При осмотре, кроме симптомов местного раздражения, обращает на себя внимание резкая бледность, холодный липкий пот, тремор конечностей, слюнотечение. Зрачки обычно не изменены.

При отравлении средней тяжести слабость конечностей и тремор усиливаются. Возникает нарушение речи — «язык заплетается», шаткость походки, нарушение координации движений. Болевая чувствительность резко ослабляется. Возможно появление рвоты, иногда кровавой. Стадия очень своеобразна, поскольку происходит поворот к преимущественно судорожному, преимущественно наркотическому или преимущественно обще клеточному проявлению интоксикации. Одновременно регистрируют признаки возбуждения, в частности нарастающий тремор, нарушение сознания и возникновение первых стадий наркоза, выраженное в той или иной степени поражение печени и сердечной мышцы. Артериальное давление неустойчиво — могут отме-

чать как повышение, так и снижение его. Имеется склонность к коллапсу.

При тяжелом состоянии отравление принимает более определенную направленность. Чаще всего тремор переходит в клонико-тонические и иногда тонические судороги, которые постепенно усиливаются и заканчиваются параличом дыхательного центра. При течении отравления по наркотическому типу развивается типичный наркоз, который углубляется, переходя в кому. Дыхание сначала учащенное, затем замедленное и поверхностное. Артериальное давление падает, смерть наступает от паралича дыхательного центра. При обще клеточном действии отравление развивается медленнее. На самых ранних стадиях возникает и быстро нарастает токсический гепатит, к которому присоединяется поражение почек и миокарда. Последнее проявляется в постепенном снижении сердечного выброса с возникновением нитевидного пульса. Возможна тахикардия, экстрасистолия. Установлено, что ХОС активирует парасимпатические центры в мозгу, что проявляется усилением саливации, спазмами мышц полых внутренних органов. Зрачки, однако, не суживаются. Температура тела обычно снижается, но может и повышаться даже до 40°C. В крови обычно регистрируют лейкоцитоз со сдвигом влево, гипохромную анемию. СОЭ ускоряется до 20—30 мм/ч. Отмечают гипергликемию, повышение и последующее падение содержания Са в крови. На поздних стадиях развивается ацидоз. В моче регистрируют белок, эритроциты. Смерть может наступить от паралича дыхательного центра, фибрилляции желудочков, коллапса, а позднее от одного из осложнений.

Для отравления ХОС характерны многочисленные и тяжелые осложнения. Наиболее ранним является коллапс, который может быть спровоцирован грубой транспортировкой и введением средств для наркоза. Тяжелыми осложнениями являются токсический гепатит и гломерулонефрит. Печень увеличивается и становится болезненной. Появляется иктеричность склер и кожи. В плазме крови повышается активность трансаминаз, увеличивается содержание билирубина. В тяжелых случаях может развиваться жировая дистрофия печени. Моча приобретает цвет мясных помоев, в ней обнаруживают белок и эритроциты. Очень опасными являются отек легких и мозга. На поздних стадиях возникает токсический васкулит: появление на коже лица, шеи и туловища многочисленных петехиальных кровоизлияний. Такие же кровоизлияния происходят и во внутренних органах, что постоянно обнаруживают на вскры-

тиях. На стадии выхода из комы нередко возникают миокардиты, токсические полиневриты. При этом нарастает слабость, увеличивают-

ся размеры сердца, возникает кардиалгия, разнообразные парестезии. Для поздних стадий характерно возникновение токсической анемии

Лечение

Специфических антидотов для лечения отравлений ХОС нет. Основным при оказании помощи является удаление и связывание невсосавшегося яда. С кожи капли вещества удаляют сначала сухим тампоном, а затем путем обтирания 5% раствором натрия гидрокарбоната или 2% раствором калия перманганата. Глаза промывают водой и 2% раствором натрия гидрокарбоната, с последующим закапыванием 2% раствора новокаина или другого местного анестетика. Аналогичным образом обрабатывают слизистую носоглотки. При трахеите рекомендуют теплые влажные ингаляции. В случае приема ядохимиката через рот производят промывание желудка раствором натрия гидрокарбоната с последующим введением активированного угля и солевых слабительных. Целесообразно назначение нескольких столовых ложек минеральных масел — парафинового или вазелинового, не всасывающихся в кишечнике, но растворяющих в себе яд и способствующих его выведению. Назначение каких-либо других масел или молока категорически противопоказано. Обязательно очищение кишечника с помощью высокой клизмы и использованием минеральных масел. Для постоянного питья рекомендуют содовый раствор (Методические указания по неотложной терапии случайных отравлений детей в быту, 1970).

ХОС плохо выводятся с мочой, так как даже водорастворимые соединения реабсорбируются в почках. Тем не менее необходимо проведение форсированного диуреза. Учитывая раздражающее действие ХОС на почки, используют осмотические мочегонные, в частности маннитол, который включают в состав инфузионной программы наряду с другими растворами (изотонические растворы натрия хлорида или глюкозы; раствор натрия гидрокарбоната). При ацидозе дополнительно назначают трисамин. С целью повышения свертываемости крови целесообразно вливание плазмы, Σ -аминокапроновой кислоты. При повышенной раздражительности, беспокойстве — целесообразно назначение бензодиазепинов (в зависимости от конкретных условий — через рот или внутримышечно). При выраженном наркотическом действии бензодиазепины не назначают. При наличии отчетливых симптомов парасимпатического возбуждения используют атропин в

обычных дозах. Боли устраняют анальгином или иным ненаркотическим анальгетиком, кашель — ненаркотическими противокашлевыми средствами. В случае резкого возбуждения и тремора вводят оксибутират натрия в сочетании с бензодиазепинами. При судорогах используют бензодиазепины, при отсутствии эффекта — барбитураты короткого действия (гексенал, тиопентал). При угнетении дыхания барбитураты не назначают. При этом целесообразно применение магния сульфата. В условиях дыхательной недостаточности проводят оксигенотерапию. При угрозе паралича дыхания детей переводят на ИВЛ с применением антидеполяризующих миорелаксантов короткого действия. Для устранения спазма бронхов назначают атропин или холинолитический препарат для ингаляции — тровентол. Адреномиметики не применяют. Адреномиметические средства для стимуляции работы сердца и поддержания артериального давления должны использоваться с большой осторожностью и лишь при крайней необходимости, поскольку отравление ХОС вызывает сенсibilизацию адренорецепторов. Сенсibilизация в меньшей степени относится к норадреналину и мезатону, которые иногда применяют для поддержания артериального давления. При аритмии используют средства, стабилизирующие мембраны, преимущественно лидокаин, и растворы электролитов.

С самого начала отравления любой степени необходимо применять антиоксиданты: токоферол в масляном растворе, а также наряду с ним пирацетам, бемитил, дибунол, пиридоксальфосфат внутримышечно, аскорбиновую кислоту и эссенциале внутривенно. Для улучшения работы сердца используют антигипоксанты: амтизол, олефен, цитохром С, фосфаден. Возникновение осложнений предупреждают назначением витаминов: никотиновой кислоты, тиамина, цианокобаламина. Назначают также липотропные и гепатопротекторные средства: силибор, легален, катерген, пангамовую кислоту, метионин, липокаин. В период выздоровления назначают желчегонные средства, проводят общетонизирующую терапию. При подозрении на воспаление легких возможно раньше назначают антибиотики.

По хим
ляется 1,1
и примен
гербицида
лексона, л
дикватом
II выпуска
существуе
жится в
употребля
но и для

По сво
от случай
целью уб
особенно
(описаны
последни
поступле

Адсор
30% яда
вляется
но быст
лодный
приврат
му мест
альвеол
Большо
ности с
эпители
сорбции
момента
дит так
П нака
химичес
и спер
которы
ми, а

5.3. Отравление паракватом

Общие положения

По химической структуре паракват (П) является 1,1-диметил-4,4-бипиридил дихлоридом и применяется в качестве самостоятельного гербицида (грамоксона, CAS-1910, сумазина, лексона, лорокса) или в смеси с его гомологом дикватом и другими гербицидами (плеглокс-Л). П выпускается в гранулах, в виде геля, а также существует в жидкой форме. До 20% П содержится в препарате грамоксоне, 5% П содержится в плеглоксе. В качестве гербицида П употребляется не только в сельском хозяйстве, но и для уничтожения посевов марихуаны, по-

этому последняя может содержать до 3,6% П (Micromedex, Inc, 1996). П применяется в основном в виде его солей, хлористых и сульфатных, последние имеют желтую окраску и слабый запах аммиака. Токсичность всех солей П равная и составляет по LD (крысы) 100—110 мг/кг (данные ВОЗ, 1975). Смертельной дозой для взрослого человека являются 10—15 мл концентрата, хотя максимальной зарегистрированной дозой яда, после приема которой наступило выздоровление, является 60 мл П (Lhenreux P et al., 1995).

Эпидемиология отравлений

По своей природе отравления П различные: от случайных до намеренных — суицидных и с целью убийства; встречаются довольно часто, особенно в южных широтах нашей страны. Описаны острые и хронические интоксикации, последние чаще возникают при ингаляционном поступлении яда. По данным Миланского токсикологического центра за период с 1987 по 1991 гг. зарегистрировано 77 случаев, из них 68,7% летальных. Английскими учеными описано применение П в качестве средства убийства (Vale A. et al., 1987), в том числе при его введении в вену.

сикологического центра за период с 1987 по 1991 гг. зарегистрировано 77 случаев, из них 68,7% летальных. Английскими учеными описано применение П в качестве средства убийства (Vale A. et al., 1987), в том числе при его введении в вену.

Фармакокинетика параквата

Адсорбция П неполная (всасывается всего 30% яда), в наибольшей степени она осуществляется в тонком отделе кишечника, яд особенно быстро всасывается при приеме его на «голодный желудок», поскольку пища, замыкая привратник, задерживает пассаж П к основному месту резорбции. П активно захватывается альвеоцитами при ингаляционном воздействии. Большое значение имеют повреждения целостности слизистой тонкого отдела кишечника и эпителия альвеолоцитов, которые ускоряют абсорбцию. С_{тах} достигается в течение 2 ч от момента приема яда, распределение происходит таким образом, что в наибольшей степени П накапливается в тканях почек и легких (по химической структуре П сходен с путресцином и спермидином — эндогенными аутокоидами, которые интенсивно метаболизируются легкими, а также с N-метил-4-фенилтетрагидропи-

ридином — нелегальным наркотиком); С_{тах} яда составляет 0,5—2 ч; V_d равен 1—2 л/кг; A_{е24} достигает 90—100% в первые сутки (такой высокий клиренс яда обеспечивается не только фильтрацией, но и его секрецией в проксимальных канальцах почек). Многие авторы считают, что П аккумулируется в мышечной ткани, создавая в ней «депо», влияющее на концентрацию яда в крови при перераспределении (Pond S. et al., 1987; Bismuth C. et al., 1995), поэтому при судебно-химическом анализе определение П в мышцах является обязательным.

П накапливается в тканях плода в 5 раз выше по сравнению с тканями матери (Talbot F. et al., 1988). Описаны 11 случаев смертельных отравлений П при его транскутанном проникновении через неповрежденную кожу (Athanaselis S. et al., 1983).

Механизм токсического действия

П на месте введения активно стимулирует окислительные процессы, способствуя перекисному окислению липидов, продукты которого повреждают клеточные мембраны, особенно альвеол, соприкасающихся с кислородом. Это действие является главным и во многом объясняет тяжесть интоксикации при неправильном лечении, в частности при назначении кислородотерапии.

Биотрансформация П осуществляется при участии дегидрогеназ (НАДФН — НАДФ⁺) с образованием молекулярного кислорода. В присутствии П они образуют редокс-систему, что приводит к образованию супероксидных радикалов (см. I том, раздел «Антиоксиданты»).

Можно заключить, что П участвует в образовании атомарного кислорода, а кислород, назначаемый при лечении, способствует активации перекисного окисления липидов при приеме П.

Изменения в тканях легких наиболее существенны, что четко выявляется морфологически. Различают две фазы повреждения легких П: деструктивную и пролиферативную. Во время первой возникает разрушение пневмоцитов I- и 2-го типов, усиливается воспалительная инфильтрация легочной ткани, образуются участки геморрагического некроза альвеолярных перегородок (в этой фазе у больных может возникнуть геморрагический отек легких). Во время второй фазы формируются фибротические процессы, отложение коллагена в интерстициальном пространстве. Эту реакцию считают неспе-

цифической, цитокинзависимой, которая сопутствует токсическому действию многих пульмонотоксических ксенобиотиков (Bagabas K. et al., 1990). Изменения в легких являются наиболее ранними, и они возникают спустя несколько часов после контакта с ядом, максимально развиваясь к 14 дню интоксикации (Bismuth S. et al., 1995).

Изменения в других органах возникают позднее. В ЦНС П преимущественно повреждает астроцитную глию, приводя к ее разрушению. Почки поражаются спустя 24—96 ч, при этом возникает острый некроз канальцев с протеинурией и гематурией. Острый гломерулонефрит определяют на протяжении 3 месяцев после отравления П (Stratta, 1988). Токсическая гепатопатия развивается примерно в те же сроки. Гематотоксическое действие П заключается в образовании метгемоглобина, иногда достигающего 18% от общего количества гемоглобина. Поражения кожи выглядят как контактный дерматит. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечают гипотензию и аритмию желудочков. Таким образом, П можно отнести к ядам «поливалентного действия», однако легкие, как наиболее интенсивно контактирующая с кислородом ткань, являются основной мишенью для действия этого яда.

Существуют данные о том, что П способен блокировать ацетилхолинэстеразу эритроцитов более существенно, чем бутирилхолинэстеразу (Sato T. et al., 1988).

Клиническая картина отравления

Клинические проявления интоксикации зависят от пути поступления яда, а тяжесть отравления — от его дозы. Длительность экспозиции также играет большую роль, особенно в оценке прогноза отравления П. Так, поражения кожи (а также и глаз) наиболее выражены через 12—24 ч после контакта с П и проявляются местнораздражающим действием с выраженным болевым синдромом, сохраняющимся длительно. При контактном поражении возникают изменения ногтевого ложа, деформация ногтей, особенно в области окологтевого валика. Ингаляционные отравления проявляются в те же интервалы времени, первоначально в виде катара верхних дыхательных путей, также с выраженным болевым синдромом и кашлем, усиливающим эту боль. При кашле в мокроте обнаруживают кровь. Резорбтивное действие с поражением внутренних органов (легких, почек и др.) возникает спустя 2—4 дня от момента

приема яда и проявляется тошнотой, рвотой, общей слабостью, брадикардией, гипотонией.

Прием П внутрь — наиболее частый вид отравления; при нем возникает три степени тяжести интоксикации, развитие которых зависит от дозы принятого яда.

Невысокие дозы П (менее 20 мг/кг и до 30 мг/кг) вызывают раздражающее действие, рвоту, тошноту, а также гиперемию и язвообразование на слизистых оболочках ротовой полости, в области мягкого неба и языка. Если деструкция не затрагивает пищевод, желудок и кишечник, то такие отравления обычно проходят без последствий. Поражение последних серьезно отягощает течение отравления.

Дозы яда от 20 до 40 мг/кг оказывают более выраженное местнораздражающее (коррозивное) действие, а также вызывают резорбтивное действие с поражением различных ФУС. Основные системные эффекты наблюдаются со стороны

легких и почек. Поражение легких может сопровождаться клинической картиной тяжелой дыхательной недостаточности с бронхоспазмом, цианозом, одышкой, тахикардией, нарастающим отеком легких. Поражение почек проявляется острой почечной недостаточностью. Оба состояния являются прогностически неблагоприятными.

При приеме больших доз (более 40 мг/кг) возникает выраженное коррозионное действие П, с образованием глубоких некрозов на месте контакта яда, формируются полиорганные недостаточности и многочисленные осложнения в виде перфораций пищевода, желудка, кровотечения, почечно-печеночной недостаточности, комы и т. д. Характерны ранние кровотечения (на 2—3 день от момента приема яда).

При любом пути поступления П существует латентный период, в течение которого формиру-

ется поражение той или иной ткани. Его длительность (даже при отравлениях средней степени тяжести) может составлять от 2 до 5 дней (Olson K. et al., 1990).

Смерть при отравлении П возникает вследствие отека легких, аритмии, кровотечения, почечно-печеночной недостаточности (Локтионов С. И., 1977; Grabensee B., 1974).

Поражение легочной ткани заканчивается ее фиброзом, развитие которого (так называемый прогрессирующий перимезобронхиолит) приводит к формированию булл, к рецидивирующему пневмотораксу и другим жизнеопасным осложнениям.

На аутопсии обнаруживают полнокровие и застой в легких, деструктивные изменения в альвеолах и альвеолярных перегородках, в бронхиальном эпителии, а также явления фиброза легких.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Включает проведение обычных методов лабораторного и функционального обследования больного (анализ крови, мочи, КОС и т. д.). Обнаруживают нейтрофилез, моноцитоз, изменения концентрационной функции почек, снижение диуреза, компенсированный метаболический ацидоз с газовым алкалозом; обязательным является рентгенологическое исследование легких.

Химико-токсикологический анализ биосред проводят методами хроматографии, спектрофотометрии, иммунодиагностики (в крови) и постановки реакции с дитионитом натрия (в моче). Следует помнить, что концентрация П в крови

более 10 мг/л может увеличивать значения биохимических показателей крови, таких как креатинин, ЛДГ (Fairshier R. et al., 1986). Пробы с кровью при анализе на содержание П необходимо хранить в пластиковых пробирках, плотно закрытых пробками, так как паракват осаждается на стекле. Считают, что содержание П в моче, не превышающее 1 мг/л (1 мкг/мл) в течение 24 ч, сопровождается выздоровлением больного; концентрация П в плазме менее 0,1 мкг/л также считается «благоприятной» (Goldfrank L. et al., 1994). Концентрации яда в моче, превышающие 1 мг/л, сопровождаются развитием осложнений.

Дифференциальная диагностика

У детей наиболее важной является дифференциальная диагностика отравлений П с инфекционными заболеваниями (дифтерией, корью, скарлатиной), так как катаральные явления, гиперемия зева и глотки (вследствие отека, вызванного действием яда), а также системные эффекты, сопровождающиеся увеличением температуры, могут оказывать влияние на принятие решения. Отравления другими коррозионными средствами (кислотами и щелочами) также вызывают развитие ожога и отека слизистых оболочек и последующее формирование их некроза. В этой связи важной становится оценка кислотно-щелочного

баланса и определение свободного гемоглобина, наличие которого указывает на коррозионный яд иной природы (кислоты, щелочи), а также метгемоглобина, указывающего, при наличии других признаков, на отравление П. Большое значение имеет подробный сбор анамнеза, вещественных доказательств, а также раннее рентгенологическое обследование легких у ребенка, при котором уже в токсикогенной фазе можно выявить диффузную инфильтрацию легочной ткани в виде пятен и полос, наряду с ранними зонами консолидации, особенно в периферических отделах легких.

Лечение

Принципы лечения включают:

1. Удаление невсосавшегося яда.
2. Проведение гемодилюции и усиление почечной экскреции П.

3. Применение методов эфферентной терапии.

4. Назначение антагонистов.

5. Профилактику и лечение осложнений.

При любой степени тяжести интоксикации П больной должен находиться в стационаре, поскольку даже легкая степень отравления может осложниться жизнеопасными проявлениями.

Промывание желудка и проведение энтеросорбции являются важнейшими первостепенными процедурами, однако следует помнить, что раздражающее и некротизирующее действие П повреждает слизистую оболочку и затрудняет промывание, делая его опасным, особенно если применяют толстый зонд. У больных, которые поступили спустя 24 ч от момента приема яда, промывать желудок бесполезно (Goldfrank L. et al., 1994). В течение часа после отравления промывание желудка является наиболее эффективным. Также эффективным мероприятием по эвакуации яда является любой способ очищения кишечника: клизма, сифонная клизма, мониторная очистка кишечника и др. Энтеросорбцию проводят в несколько приемов, применяя карболен, полифепан, лигносорб или любой иной сорбент, способный хотя бы частично поглотить принятый яд. Карболен необратимо связывает П — поэтому его назначение является обязательным. Детям назначают 15–30 г карболена, новорожденным детям 1–2 г/кг массы (30–100 г взрослым).

Мероприятия по предотвращению адсорбции П настолько важны, что L. Goldfrank (1992) рекомендует дать съесть пациенту пригоршню земли, глины, чтобы замедлить пассаж, особенно если предстоит транспортировка и под рукой не оказалось сорбентов.

Гемодилюцию и форсированный диурез проводят введением жидкостей и фуросемида обычным способом, тщательно измеряя объем выделенной мочи. Чем раньше начата эта процедура, тем лучше прогноз.

Среди методов эфферентной терапии используют гемосорбцию (наилучшие сроки до 4 ч от момента приема яда, эффективное время 6–8 ч). Однако существуют данные о том, что гемосорбция способствует перераспределению П, в том числе изменяется связывание яда с белками плазмы (Pond S. et al., 1987). По мне-

нию С. Bismuth с соавт. (1995), ни один из методов эфферентной терапии не влияет на токсикокинетику П, поэтому применение последних сомнительно. В. Roth с соавт. (1993) наблюдал трех детей, отравившихся П. Двум из них провели заменное переливание крови для ускорения выведения яда. Этот способ лечения предотвратил развитие фиброза легких.

При лечении отравлений П применяют ацетилцистеин и дефероксамин. Некоторые авторы склонны считать эти препараты антагонистами П (Lhenteus P. et al., 1995). Во всяком случае, назначение ацетилцистеина в дозе 300 мг/кг и дефероксамина в дозе 100 мг/кг больному, который выпил 50 мл яда, позволило предотвратить развитие фиброза легких и других осложнений интоксикации. Однако в работе J. Reggiens с соавт. (1992) эти данные не нашли подтверждения.

Также существует мнение, что назначение оксида азота при ранних сроках отравления П является эффективным методом его патогенетической терапии (Bismuth C. et al., 1995), позволяющим предотвратить развитие РДС.

Наконец, применение дексаметазона и циклофосфида позволило снизить смертность от осложнений — фиброза легких — при отравлении П с 68% до 28% (Addo E. et al., 1986).

Другим методом профилактики осложнений является раннее назначение антиоксидантов аскорбиновой кислоты до 4000 мг/сутки (старшим подросткам), токоферола ацетата (250 мг/сутки), унитиола, эссенциале и других тиолсодержащих и фосфолипидсодержащих субстанций, а также проведение антибактериальной терапии для борьбы с вторичной инфекцией.

Лечение отека, почечно-печеночной недостаточности, РДС проводят обычным путем.

Профилактика фиброза легких и его лечение являются крайне трудной задачей. Развитие фиброза легких является наиболее тяжелым и жизнеопасным осложнением отравления П. N. Sanders с соавт. (1985) применяли трансплантацию легких в качестве радикального метода лечения их фиброза после отравления П, однако эти попытки оказались неудачными.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз, на которые следует обратить внимание

Любые отравления паракватом являются опасными и приводят к глубокой инвалидизации, а возможно, и к смерти больного.

В токсикогенной фазе необходимо провести удаление невсосавшегося яда, замедлить пассаж П любым способом и тем самым за-

медлить его резорбцию. При длительном времени экспозиции проводить мероприятия, способствующие перераспределению П в кровь, а затем применять эфферентные методы его выведения. Проводить гемодилюцию, форсированный диурез. При комбинации различных

методов выведения П важно как можно более часто оценивать концентрации П в крови (оптимальный вариант оценки) или в моче (менее показательная оценка). *Кислород не назначать ни в каком случае!* Рекомендуется раннее назначение антиоксидантов, фосфоли-

пидсодержащих субстанций, а также проведение профилактики осложнений (фиброза, ОПН)

В соматогенной фазе проводить лечение осложнений, ребенка следует поставить на учет к пульмонологу и нефрологу.

5.4. Отравления углеводородами

Бензин, керосин, нефть, скипидар и пр.

Общие положения

Отравления бензином, керосином и другими продуктами перегонки нефти встречаются у детей довольно часто. Это связано с широким использованием бензина для личных автомашин, с распространением в быту жидкостей, содержащих бензин и керосин, в качестве растворителей для красок, политуры, жидкостей для удаления пятен, для борьбы с насекомыми. В сельской местности керосин продолжают применять для освещения, отопления и пр. При небрежном хранении этих веществ дети могут их выпить, забраться в емкости из-под названных жидкостей и пр. Р. Marquez Borroto с соавт. (1987) наблюдали 123 ребенка с отравлением очищенным керосином. Наиболее часто (69,9%) это были дети в возрасте от 1 до 2 лет, преимущественно мальчики (73). 52,1% — городские и 47,9% — сельские дети, преимущественно из семей с низким доходом. 72,3% детей нашли керосин на кухне, 17,1% — во дворе, остальные в других местах.

В зависимости от принятой дозы, качества вещества, путей его попадания в организм возникают легкие, средней тяжести и тяжелые

случаи отравления, последние могут закончиться летальным исходом. Своевременная диагностика и правильное лечение способствуют выздоровлению. По данным М. Marandian с соавт. (1981), наблюдавшими за 5 лет 3462 случая отравления углеводородами, летальность составила 0,49%.

Особенно опасны отравления этилированными бензинами, содержащими тетраэтилсвинец (ТЭС), добавляемый в качестве антидетонатора. ТЭС — опасный нервно-сосудистый яд. Смертельная доза для взрослого человека при энтеральном поступлении равна 1,5 мг/кг (Локтионов С. В., 1977).

Острые отравления скипидаром не очень часты, но тоже опасны.

Отечественные бензины содержат 90—95% метановых и нафтеновых углеводородов, 10—15% ароматических углеводородов, непредельных — обычно нет (Ковнацкий М., 1967). Скипидар состоит преимущественно из циклических углеводородов. Жидкие углеводороды обладают местнораздражающим и наркотическим действием.

Патогенез и клиническая картина отравления

При проглатывании нефти, бензина, керосина или скипидара прежде всего развивается раздражение слизистой оболочки желудка, реже кишечника. У ребенка возникает чувство тошноты, сменяющейся у части детей рвотой. У детей до 1 года она возникает в 50% случаев, а у детей 1—4 лет — несколько реже — в 34%. Рвота очень опасна, так как приводит к аспирированию содержащихся в рвотных массах углеводородов, способствует повреждению дыхательных путей.

Вдыхание паров бензина, керосина гораздо опаснее проглатывания, их токсичность при ингаляционном способе попадания в организм в 100—140 раз больше, чем при оральном. Ингаляции этих веществ приводят к тяжелым повреждениям дыхательных путей, к более вы-

раженному угнетению ЦНС, чем при приеме внутрь. Глубина поражения не зависит от объема аспирированного яда.

М. Marandian с соавт. (1981) отмечают, что признаки интоксикации бензином, керосином возникают уже через 10 мин (в 69% случаев). Наиболее ранними симптомами являются расстройства дыхания, нарушения функции ЦНС, абдоминальные явления, тахикардия, одышка. Прогностически неблагоприятными признаками интоксикации являются рвота и тяжелые расстройства дыхания.

Элиминация углеводородов преимущественно осуществляется дыхательными путями, отчасти почками. Поэтому повреждение и дыхательных путей, и почек отмечают при любом способе попадания этих ядов в организм. Опи-

сан тяжелый случай повреждения легких у взрослого человека, который ввел себе бензин (с целью самоубийства) внутривенно (Лужников Е. А., Дворина В. М., 1974). Прямое попадание углеводородов в дыхательные пути ингаляционным способом или из-за аспирирования рвотных масс — утяжеляет их повреждение. Чем меньше поверхностное натяжение и вязкость углеводородов и чем выше их летучесть, тем глубже они проникают в дыхательные отделы легких и тем тяжелее вызываемая ими патология. Патологические изменения в легких при отравлении продуктами перегонки нефти представляют собой классическую картину дыхательных расстройств взрослых.

Пары бензина или керосина прямо повреждают эпителий бронхов, что может вызвать их спазм, а затем воспалительные и даже некротические изменения. Они повреждают альвеолы и легочные капилляры. Это приводит к возникновению сначала точечных очагов воспаления, преимущественно у корня легкого, затем эти очаги могут расширяться, сливаться, захватывать долю легкого и даже все легкое целиком. При тяжелом отравлении развиваются ателектазы, обструктивная эмфизема, обычно периферическая, пневмоторакс; в наиболее тяжелых случаях — геморрагический отек легких. Нередко к асептическому воспалению присоединяется инфекция. На секции у погибших обнаруживают гиперемию легких, геморрагический отек, ателектазы, интерстициальное воспаление, некроз бронхов и альвеол, тромбоз легочных сосудов, некротическую бронхопневмонию с полиморфноядерным экссудатом и образованием гиалиновых мембран, покрывающих альвеолы, напоминающих гиалиновые мембраны у новорожденных с респираторным дистресс синдромом (Eade N. et al., 1974).

При поступлении массивных количеств бензина, особенно ингаляционным способом, смерть может наступить от тяжелого угнетения ЦНС, в частности центров продолговатого мозга. Смерти в таких случаях предшествуют нарушения дыхания, арефлексия, падение артериального давления, ослабление деятельности сердца.

Ингаляция бензина или керосина, а также аспирирование рвотных масс приводят к чувству удушья, тяжелому кашлю, одышке, цианозу. Аускультация редко выявляет повреждение

легких. Даже в тяжелых случаях обнаруживают лишь грубые дыхательные шумы. Рентгенологически же через 15—30 мин уже отмечают признаки повреждения легких. Максимальные их проявления выявляют через 72 ч, а затем постепенно они исчезают. Однако между рентгенологическими и клиническими проявлениями легочных повреждений нет четкой корреляции. По одним данным, рентгенологические изменения в легких обнаруживают в 75% случаев, но лишь у 1/2—1/4 этих больных отмечают признаки дыхательной недостаточности. По другим данным, кашель, одышка, втягивание межреберных мышц, кровянистая мокрота, цианоз и другие респираторные признаки появляются до рентгенологических проявлений. Пневмонии наиболее часто локализованы в нижней доле правого легкого (Marquez Borroto P. et al., 1987).

К дыхательной недостаточности в первые 4—6 ч обычно присоединяется повышение температуры тела, сохраняющееся 2—3 суток.

Нарушения дыхания обычно прогрессируют на протяжении 24 ч, а затем, в течение 2—5 суток, постепенно исчезают. При присоединении инфекции могут развиваться гнойные и даже гнилостные изменения в легких, что резко ухудшает состояние больных.

При отравлении этилированным бензином, содержащим ТЭС, к нарушениям функции дыхательных путей присоединяется (через несколько часов латентного периода) угнетение ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Появляются резкая слабость, утомляемость, головная боль, потеря аппетита, нарушения сна (бессонница или неглубокий сон с кошмарными сновидениями), гипотония, брадикардия, гипотермия. Может возникнуть делириозный синдром с бредом, слуховыми и зрительными галлюцинациями, психомоторным возбуждением. После выхода из состояния острой интоксикации процесс выздоровления может продолжаться до 2 месяцев (Локтионов С. И., 1977).

При отравлении скипидаром также обнаруживают признаки гастроэнтерита, повреждения дыхательных путей, но более выражены нарушения функции почек. Это связано с тем, что скипидар менее летуч и в большей степени выводится почками. Поэтому у больных отмечают гематурию, альбуминурию. В тяжелых случаях может развиваться олигурия и уремия.

Лечение

Больной обязательно должен быть госпитализирован. Удалять яд промыванием желудка необходимо крайне осторожно и только после

того, как ребенок выпьет вазелиновое масло (3 мл на 1 кг массы тела), для растворения бензина и других углеводородов, что тоже препятст-

вует аспирированию их паров. Зонд лучше вводить через нос; при извлечении зонд надо пережимать зажимом, чтобы исключить малейшее попадание следов углеводородов в дыхательные пути. Вызывать рвоту категорически недопустимо! Вместо промывания желудка пострадавшему можно дать съесть парафин (воск) до 10,0 г.

После промывания желудка следует ввести в него активированный уголь для сорбирования остатка яда, а затем — вазелиновое масло в качестве слабительного (в той же дозе) и провести сорбционный диализ кишечника.

Сразу же при поступлении больного в больницу следует принять меры для предотвращения легочных осложнений, особенно отека легких. Лечение ребенка должно соответствовать принципам ведения больного с синдромом дыхательных расстройств взрослых (см. I том, гл. 11).

Необходима активная респираторная терапия с обязательным использованием методов дыхания под положительным давлением на выдохе; раннее применение кортикостероидов (дексазон до 0,5—1,0 мг/(кг·сут)) и пентоксифиллина (трентала — постоянная непрерывная инфузия или капельное введение 10 мг/(кг·сут) в течение 1—3 дней), инфузионная терапия в режиме «нулевого» водного баланса с отказом от использования коллоидных кровезаменителей.

Обязательна оксигенотерапия увлажненным кислородом с концентрацией до 50% (более высокие концентрации могут вызвать дополнительное токсическое повреждение легких). При рефрактерной гипоксии и расстройствах дыхания центрального генеза — больного переводят на ИВЛ.

Необходимым компонентом лечения должно быть поддержание гемодинамики (системной), снижение легочной гипертензии. Через отдельный венозный доступ (желательно в центральную вену) назначают допамин. Дозу его титруют: при ДН без артериальной гипотонии — 2 мкг/(кг·мин), при гипотонии — 5—7 мкг/(кг·мин), при необходимости вместе с добутрексом — 5—7 мкг/(кг·мин). При использовании этих адреномиметиков обязателен мониторинг ЭКГ: возможна желудочковая аритмия.

Адреналин вводить нельзя!! При отравлении углеводородами он часто вызывает опасные для жизни аритмии сердца, в частности фибрилляцию желудочков.

Для предупреждения инфицирования легких надо профилактически назначить антибиотики, предпочтительнее пенициллины или цефалоспорины.

При отравлении скипидаром необходимо принять меры для профилактики почечных осложнений (см. I том, гл. 11).

При попадании ТЭС, этилированных бензинов на кожу, ее необходимо обмыть каким-либо органическим растворителем, а затем теплой водой с мылом. При попадании этих веществ в глаза необходимо их длительно промывать постоянно сменяемой водой. При приеме этилированного бензина внутрь следует промыть желудок 2% раствором натрия гидрокарбоната или 0,5% раствором магния сульфата. После промывания в желудок вводят сульфат магния. Одновременно приступают к форсированию диуреза (Локтионов С. И., 1977).

За детьми, отравившимися бензином, керосином или скипидаром, необходимо длительное наблюдение, так как после выхода из тяжелого состояния у них могут развиваться различные легочные осложнения: пневмонии, плевриты (нередко гнойные), абсцессы, эмфизема, ателектазы, остаточные повреждения воздухоносных путей, особенно у детей младшего возраста (Tal A. et al., 1984). J. Housek с соавт. (1984) сообщили об исходе отравления у трех детей, выпивших нефть. Возраст детей: 1 год 8 месяцев, 3 года 4 месяца и 3 года 8 месяцев. У двух детей развилась «керосиновая» пневмония. Младший ребенок умер через 6 месяцев, несмотря на интенсивное лечение; у второго ребенка тяжелую пневмонию с трудом удалось устранить через 5 недель. У старшего ребенка пневмонии не было.

Всем больным с легочными осложнениями проводят интенсивную антибактериальную терапию, им также показано УФО крови, способствующее более быстрому их выздоровлению.

5.5. Отравление хлорированными углеводородами

Общие положения

Хлорированные углеводороды (ХУВ) относят к промышленным ядам. Используют, главным образом, в металлургической, холодильной, резиновой, лакокрасочной, кожевенной промышленности, в производстве пластмасс, в парфюмерии (пропенилхлорид). Ограниченное применение дихлорэтан имеет в сельскохозяйственном производстве как исходный продукт при производстве средств для борьбы с вредителями. Кроме того, ХУВ входят в состав пятновыводителей и клеев для резины и пластмасс, что создает вероятность бытовых отравлений. Не исключено также хранение в домах для бытовых целей.

ХУВ представляют собой высоколипофильные летучие вещества, поэтому отравления возможны не только при приеме внутрь, но и через дыхательные пути и кожу. При пероральном поступлении ядов максимум резорбции наблюдают через 3—4 ч, а через 6 ч 70% яда уже не определяется в кровяном русле и фиксировано в клетках. Максимальную концентрацию в печени наблюдают через 24 ч. Естественная детоксикация соединений происходит за счет молекулярных механизмов функционирования монооксигеназных систем гладкого эндоплазматического ретикулома и сопряженных с ними реакций конъюгации, в основном с восстановленным глутатионом (Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А., 1986).

Однако при приеме высоких доз запасы глутатиона быстро истощаются. ХУВ метаболизируют при участии оксидаз смешанной функции с образованием летальных метаболитов. Основными путями элиминации являются легкие и почки.

Все соединения оказывают преимущественное токсическое действие на мозг (этим действием определяется ранняя симптоматика отравлений), на сердечно-сосудистую систему и паренхиматозные органы брюшной полости, прежде всего печень. Возникающая в результате интоксикации жировая инфильтрация гепатоцитов с последующим центролабилярным некрозом приводит к развитию печеночной недостаточности. Крайним проявлением этой недостаточности является возникновение печеночной комы, которая, наряду с грубым расстройством свертывающей системы крови, является основной причиной смерти. При быстром течении интоксикации летальный исход может наступить в первые сутки или даже часы в результате возникновения экзотоксического шока.

Наибольшая смертность наблюдается при отравлениях дихлорэтаном ($C_2H_4Cl_2$), внутрибольничная летальность, по данным НИИ им. Склифосовского, составляет 50%, летальной дозой яда является 0,05—0,2 мл/кг. У детей наиболее вероятны отравления четыреххлористым углеродом и трихлорэтиленом.

Отравление четыреххлористым углеродом

Общие положения

Четыреххлористый углерод — умеренно летучая жидкость с характерным ароматическим запахом. Его используют в быту как средство очистки одежды. Хорошо растворим в жирах.

Отравление ребенка может произойти случайно при небрежном хранении вещества, когда жидкость пробуют из любопытства, а также при чистке одежды в плохо вентилируемом помещении. Не исключено проглатывание ядовитого вещества для достижения состояния, сходного с опьянением, и с суицидными целями.

Летальная доза для взрослых, по данным разных авторов, колеблется от 2 до 50 мл.

У детей интоксикация разной степени возникает от проглатывания разных количеств четыреххлористого углерода. Так, В. Клагс с соавт. (1972) описал 9 детей в возрасте от 4 месяцев до 7 лет, отравившихся этим ядом. Проглатывание практически одинаковых количеств яда вызвало легкую (10—20 мл), среднетяжелую (5—15 мл) и тяжелую формы отравления. Прогноз зависел не только от дозы яда, но и от скорости оказания медицинской помощи ребенку.

Токсикокинетика

Четыреххлористый углерод может поступать в организм через пищеварительные и дыхательные пути, а также через кожу. Последнее практически встречается редко. При приеме внутрь примерно третья часть всасывается из желудка, остальное из тонких кишок. Наиболее высокая концентрация в крови достигается в течение ближайших 2—4 ч. Далее концентрация яда в крови снижается, поскольку он растворяется в жировой ткани, мозгу, печени и прочих органах с высоким содержанием липидов. Через 6 ч содержание четыреххлористого углерода в тканях в 4—8 раз выше, чем в крови. $V_d CCl_4 = 0,8—1,0$ л/кг, связывание с белками плазмы — 35—46%.

Метаболические превращения четыреххлористого углерода осуществляются в эндоплазма-

тическом ретикуломе гепатоцитов. На первом этапе происходит отщепление одного атома хлора. В результате происходит образование свободных высокоактивных радикалов и аутокаталитическое переокисление микросомальных липидов, что приводит к нарушению структуры и функции внутриклеточных и клеточных мембран, митохондрий и лизосом с высвобождением активных ферментов и самоперевариванием клеток. В процессе дальнейшего метаболизма в качестве промежуточного продукта может образовываться хлороформ. 50—60% принятого яда выделяется в основном в неизмененном виде дыхательными путями, кишечником и почками. Продукты метаболизма, в том числе весьма ядовитые, выделяются преимущественно почками.

Механизм действия

Как и все ХУВ, четыреххлористый углерод оказывает раздражающее и наркотизирующее действие, активирует перекисное окисление липидов мембран клеток печени и прочих паренхиматозных органов. Вредящее действие происходит в основном за счет окисления ненасыщенных жирных кислот мембран, а также ферментов главным образом путем реакции с активными SH-группами. В результате нару-

шается взаимодействие липидов и белков мембран. Внутриклеточные процессы приводят к нарушению биосинтеза белка, диссоциации полисом и рибосом, разрушению РНК и в конечном итоге к гибели клеток преимущественно гепатоцитов. В основе поражения почек лежит прямое нефротоксическое действие четыреххлористого углерода и продуктов его метаболизма.

Патогенез отравления

Действие четыреххлористого углерода на организм животных и человека по существу является обще клеточным. Хотя основной токсический удар приходится на печень и почки, однако в той или иной степени страдают все органы и ткани, в которых нарушается обмен веществ, окислительное фосфорилирование и синтез белка. Как и все ХУВ с высокой жирорастворимостью, четыреххлористый углерод обладает наркотическим действием. Оно выражено относительно слабо и имеет очень малую широту. Необходимо отметить поражение миокарда в виде острой дистрофии. При действии CCl_4 возникает также сенсibilизация к адренергическим влияниям.

Сочетание этих, а также центральных регуляторных расстройств может приводить к тахикардии, развитию острого коллапса, мерцанию желудочков. Вследствие инактивации отдельных факторов резко замедляется свертывание крови. На поздних стадиях при поражении почек нарушается электролитный баланс и выведение азотистых шлаков, что ведет к вторичному отравлению.

Помимо непосредственного воздействия на печень аниона хлора, отщепляемого от молеку-

лы четыреххлористого углерода, очень большое значение имеет присущая всем галогенизированным алифатическим углеводородам способность индуцировать продукцию супероксидных радикалов кислорода. Образование супероксидного иона происходит на гладком саркоплазматическом ретикуломе с участием микросомальных монооксигеназ. Реакция резко ускоряется с вовлечением цитохромоксидазы Р-450. Результатом является усиление перекисного окисления липидов и повреждение всех биологических мембран. Супероксидный радикал может вступать во взаимодействие с перекисью водорода, что ведет за собой образование еще более опасных гидроксильных радикалов. В условиях отравления не только супероксидный кислород и гидроксил, но и перекись водорода приобретают способность взаимодействовать с ДНК. Следует подчеркнуть, что образование супероксидных ионов в подостром отравлении выражено значительно сильнее, чем при остром — реакция как бы набирает скорость. При воздействии четыреххлористого углерода в опытах на животных отмечено

повышение активности цитохрома Р-450, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и усиление перекисного окисления липидов в крови и в печени (Голиков С. И., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А., 1986), определяемое по уровню диеновых конъюгатов и малонового диальдегида.

Дезорганизация функции клеточных мембран имеет следствием возникновение тканевой гипоксии. Результатом всей совокупности воздействий является развитие экзотоксического шока, который и является причиной смерти, если она не наступает раньше от других причин (Людевиг Р., Лос К., 1983).

Клиническая картина отравления

Клиническая картина разворачивается постепенно в соответствии с принятой дозой яда, стадией отравления, наличием осложнений и индивидуальной чувствительностью. Принято выделять следующие стадии отравления: 1) скрытый период: минуты — 2 ч; 2) распространенная интоксикация: 1—5 суток; 3) острая почечно-печеночная недостаточность: 2 суток — 3 недели; 4) обратное развитие, осложнения, функциональная недостаточность печени и почек.

При приеме яда через рот в большинстве случаев легкого отравления преимущественно проявляется поражение желудочно-кишечного тракта в виде гастрита или гастроэнтерита с болями в животе, рвотой, реже поносом. Столь же часто (примерно в 70% случаев) отмечается поражение почек.

Центральные симптомы интоксикации, сходные с алкогольным опьянением, могут проявляться одновременно с раздражением желудочно-кишечного тракта, иногда несколько запаздывая, или вообще быть стертыми. Поражение ЦНС развивается по типу энцефалопатии (головная боль, головокружение, спутанность сознания, атаксия).

При отравлении средней тяжести симптомы гастроэнтерита присутствуют обязательно, токсический гепатит возникает в большинстве случаев. К описанным выше симптомам присоединяются нарушения функции сердечно-сосудистой системы, которые проявляются в виде тахикардии, экстрасистол, гипотонии и тяжелого коллапса. На ЭКГ часто регистрируют «инфарктоподобные» изменения: снижение сегмента S-T, появление глубоких отрицательных зубцов Т в стандартных и грудных отведениях.

Тяжелые отравления протекают в виде комы, которой предшествует начальный период возбуждения. Нарушение дыхания и паралич дыхательного центра завершают течение интоксикации. В период развития комы, вследствие изменения внутрицентральных отношений, наблюдают мидриаз, что может привести к диагностической ошибке (см. «Отравления М-холиноблокаторами»).

Поражения печени и почек при тяжелом отравлении регистрируют у 80% больных. Нарушение свертывания крови является плохим прогно-

стическим признаком. В основном страдает система фибринообразования и фибринолитическая активность. Время кровотечения существенно удлиняется, что может представлять самостоятельную опасность и стать причиной возникновения геморрагического синдрома — кровоизлияния в конъюнктиву, носовые и желудочно-кишечные кровотечения (Чистякова И. В., Ершов А. Ф., 1977).

В 1/5 части случаев отмечают гепатопатию средней степени тяжести, в остальных случаях — тяжелую. При обследовании выявляют увеличение и болезненность печени, возможно появление печеночных колик разной степени выраженности, желтушность кожи и склер.

При биохимическом исследовании крови уже в первые сутки в ней обнаруживают увеличение содержания внутриклеточных ферментов (аминотрансфераз, альдолазы, лактатдегидрогеназы), на вторые сутки — СДГ, ГЛД, МДГ и неспецифических ферментов. Содержание билирубина (преимущественно прямого) в крови возрастает. Исходом тяжелой токсической гепатопатии может быть печеночная недостаточность и даже желтая дистрофия печени. По данным Е. А. Лужникова и Л. Г. Костомаровой (1989), основанным на радионуклидных исследованиях, восстановление основных функций печени после тяжелого отравления происходит к 30—40 суткам, а нормализация ее функции — лишь через 1,5—2 года и только у 36% больных.

Поражение почек носит тяжелый характер и проявляется олигурией. Изменены основные показатели функции почек, повышен уровень креатинина в крови, снижена клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция. Восстановление функции почек происходит лишь через несколько месяцев, даже при отравлении средней тяжести. В период олигурии часто возникает гипертонический синдром (повышение АД — от 145/90 до 220/140 мм рт. ст.), сопровождающийся возбуждением, потерей сознания, судорогами, и нарушением свертывающих свойств крови.

Особенность ингаляционных отравлений четыреххлористым углеродом состоит в том, что даже в токсических концентрациях он не вызывает местного раздражающего действия, а потому начальная стадия интоксикации проходит незаме-

ченной. Общее недомогание, озноб, повышение температуры тела, возникающие через сутки и более после ингаляции яда, обычно трактуются как острое вирусное заболевание или грипп. Явления гепатопатии, возникающие на 2—5 сутки,

нередко не вносят ясности в диагноз, который уточняется зачастую лишь после присоединения нефропатии, отчетливо проявляющейся распространенными отеками (Неотложная помощь при острых отравлениях, 1977).

Лечение

Начинается с удаления и связывания невсосавшегося яда путем промывания желудка, назначения солевых слабительных, парафинового или вазелинового масла (3,0 г/кг, взрослым 150—250 мл) 2—3 раза с интервалом 1—2 ч. В случае легких отравлений явления раздражения желудка купируют назначением противовоспалительных и анестезирующих средств местного действия: викалин, фосфалюгель, алмагель А, белластезин. Показано применение антисептиков пищеварительного тракта. В дальнейшем — лечение гастрита. При попадании вещества на одежду ее снимают и тело ребенка обмывают теплой водой с мылом.

В первые 6 ч после приема яда (т. е. до расщепления яда в жировое депо) показаны гемосорбция или гемодиализ. Клиренс CCl_4 составляет 180 мл/мин при гемосорбции и 120 мл/мин при гемодиализе. В более поздние сроки оптимальным является дискретный или проточный диализ, в зависимости от возможностей учреждения, и перитонеальный диализ с использованием стандартных растворов с pH 7,6—8,4.

По прошествии 6 ч при отравлениях средней тяжести и тяжелых производят операцию перитонеального диализа. Используют стандартные растворы с повышенной щелочностью — pH 7,6—8,4 — и добавлением масел, подсолнечного или соевого. Экспозиция каждой смены раствора должна составлять 20—30 мин. Продолжительность перитонеального диализа зависит от тяжести отравления. Она должна продолжаться до исчезновения симптомов отравления. В некоторых случаях длительность диализа может составлять 20 ч и более со сменой раствора 20—25 раз. При проведении перитонеального диализа концентрация четыреххлористого углерода в крови существенно снижается, однако это снижение в значительной мере зависит от поглощения яда тканями, в особенности паренхиматозными органами.

Как можно раньше необходимо назначение N-ацетилцистеина перорально или через зонд. Первоначальная доза составляет 140 мг/кг веса, поддерживающая — 70 мг/кг каждые 4 ч в течение двух суток. В литературе имеются данные с рекомендациями внутривенного его введения, с назначением поддерживающей дозы через 4, 8 и 12 ч. Однако в эксперименте не

доказано преимущество внутривенного введения, которое может вызвать тяжелую аллергическую реакцию (Goldfrank L., 1994). Использование N-ацетилцистеина целесообразно для усиления синтеза глутатиона, конъюгация с которым является основным методом естественной детоксикации четыреххлористого углерода (Голиков С. Н. и др., 1986).

В комплексную терапию больных с острыми отравлениями ХУВ должен быть включен витамин Е, в суточной дозе 10—20 мг/кг веса; будучи антиоксидантом, он является одним из компонентов антирадикальной и антиперекисной системы.

В первые 24 ч с момента отравления (при наличии симптомов резорбтивного действия яда) рекомендуется проводить инфузионную терапию и форсированный диурез. В качестве мочегонного средства используют маннитол. Другие диуретики не рекомендуют из-за возможности усиления токсического действия яда на почки. Маннитол вводят в виде 15% раствора, в однократной дозе 1,0 г/кг массы тела ребенка. В последующем введение препарата повторяют в половинной дозе через каждые 6 ч в течение нескольких дней в зависимости от тяжести отравления; при крайне тяжелых отравлениях — в течение 5 дней. В случае возникновения олигурии введение жидкостей прекращают и переходят к гемодиализу.

Цель инфузионной терапии — стабилизировать состояние больного и провести изотоническую (гипотоническую) гемодилюцию, ограничивая при этом введение растворов калия. При возникновении ацидоза — мероприятия по его устранению.

При выраженном возбуждении используют бензодиазепины и оксибутират натрия. Барбитураты и фенотиазиновые нейролептики — противопоказаны! Применяют вещества, улучшающие метаболизм и кровообращение в мозгу: пирацетам, сермион, циннаризин, кавинтон.

При гипергидратации, без нарушения кровообращения, осуществляют искусственную диарею назначением магния сульфата. В последующем при стойкой олигурии — гемодиализ.

При угрозе коллапса предпочтительнее переливание крови и плазмозаменителей. Адреналин, его заменители, сердечные гликозиды и эуфиллин — из-за опасности возникновения

фибрилляции желудочков — не назначают. Для повышения артериального давления лучше ввести ангиотензинамид. В случае возникновения аритмий применяют анаприлин, талинолол и другие бета-блокаторы. Целесообразно использование стабилизаторов мембран: лидокаина, этмозина, этагизина.

Используют все средства для борьбы с нарастающим перекисным окислением липидов и поражением печени, комбинируя введение α -токоферола с прочими препаратами: унитол, мексидол, ионол и др. Независимо от наличия симптомов поражения печени, даже при легких отравлениях, обязательно применение гепатопротекторов: эссенциале, метионина, силибора, легалона, гептрала (адеметионина), гепастерила В. Наиболее перспективным для лечения поражений печени в настоящее время следует рассматривать силибинин, вводимый парентерально в больших дозах (20—40 мг/кг в сутки).

Появление признаков кардиотоксического действия и СМСВ при тяжелых отравлениях свидетельствует о необходимости в первую очередь ввести инотропные средства и препараты, улучшающие метаболические процессы в миокарде: цитохром С, рибоксин, кокарбоксилазу.

При дыхательной недостаточности, что наблюдают лишь в случае тяжелых отравлений, проводят кислородную терапию. При выраженном подавлении функции дыхательного центра — ИВЛ кислородно-воздушной смесью с 40% содержанием кислорода. Одновременно назначают антибиотики (для профилактики пневмонии), исключая те, что обладают гепато- и нефротоксическим действием. ДВС лечат по общепринятым стандартам.

В периоде выздоровления рекомендуют назначение витаминов группы В, строгое соблюдение диеты с ограничением жиров, продолжение лечения гепатопротекторами, желчегонными средствами, липокаином.

Отравление трихлорэтиленом (трихлорэтилен, трилен ($\text{CCl}_2 = \text{CHCl}$), винилхлорид)

Общие положения

Трихлорэтилен (ТХЭ) — прозрачная, подвижная, легколетучая жидкость с температурой кипения 87°C . Винилхлорид — газ. ТХЭ обладает специфическим запахом, напоминающим хлороформ, и сладковато-жгучим вкусом. При длительном хранении, особенно под действием света, частично разлагается с образованием более токсичного дихлорэтилена и фосфогена, приобретая при этом розовое окрашивание (чему в домашних условиях не придается значения).

Применяют с медицинскими целями для рауш-наркоза и как медикамент выпускают во флаконах по 100 мл. В быту используют в сме-

сях в качестве пятновыводителя. Летальная доза чистого ТХЭ для взрослого при приеме внутрь — 100 мл. Дети обладают значительно меньшей выносливостью. Отравления детей возможны при передозировке ТХЭ как наркотического средства (его применение в детской практике не запрещено, но не рекомендовано) или в бытовых условиях при чистке одежды в закрытых помещениях, разливание жидкости, но главным образом при случайном приеме чистящей смеси через рот, по причине его сладковатого вкуса и дурманящего действия или с суицидными целями.

Токсикокинетика

При поступлении через дыхательные пути ТХЭ всасывается чрезвычайно быстро и легко проникает в мозг, вызывая наркоз в течение короткого времени. В организме человека депонируется в жировой ткани, мозгу, печени, почках, сердце и других органах с высоким содержанием липидов. При устранении источника поступления ТХЭ наркоз 1-й стадии заканчивается через 2—3 мин. При более глубоком наркозе, особенно при

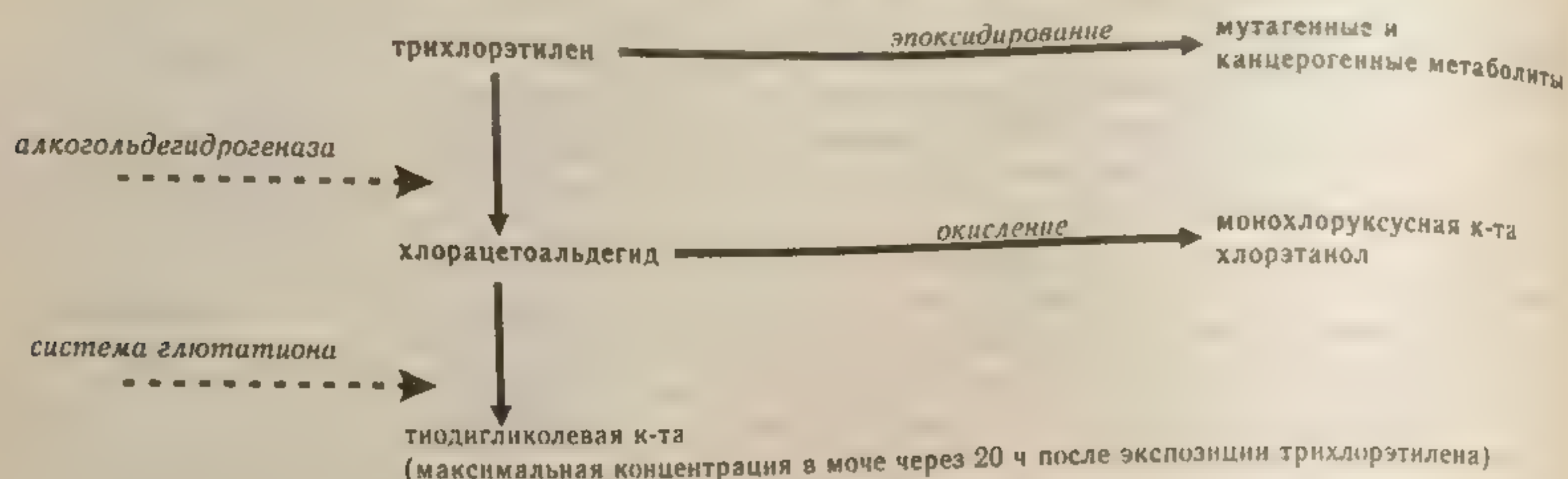
достижении 4-й стадии (передозировки), выход из наркоза затягивается. В случае приема ТХЭ через рот всасывание и наступление фармакологического и токсического эффектов наступает значительно медленнее — скорость зависит от принятой дозы. Выделяется из организма большая часть вещества через дыхательные пути. Меньшая часть трансформируется в печени и выделяется с мочой и калом (см. схему 15).

Механизм токсического действия

Механизм типичен для всех наркотических средств жирного ряда и состоит в адсорбции их молекул на поверхности липидных мембран

клеток и органелл во многих органах, в частности в мозге, что ведет к обратимому торможению спонтанной активности нейронов и проявляется

Схема 15. Элементы токсикокинетики трихлорэтилена



в виде наркоза. При увеличении концентрации происходит глубокая дезорганизация биохимических процессов в клетках и переход к состоянию сначала паранекроза, а затем некроза. Фактически смерть наступает раньше из-за паралича дыхательного центра или острой сердечной недостаточности в результате резко выраженной аритмии и коллапса. Причиной расстройства сердечной деятельности может быть не только прямое токсическое действие, но и повышение чувствительности к адреналину и норадреналину. Даже первая стадия наркоза по сути уже является отравлением, поскольку на этой стадии возникает повышение чувствительности к адренергическим влияниям, которое может вызвать возникновение аритмии сердечных сокращений. По мере углубления наркоза токсическое действие развивается за счет угнетения функции дыхательного и сосудодви-

гательного центров, а также прямого токсического воздействия на сердце. По сравнению с хлороформом ТХЭ обладает меньшей гепато- и нефротоксичностью, однако при воздействии больших концентраций их поражение возможно. Одновременно может наступить угнетение многих центров мозга с развитием коматозного состояния. В более частых случаях приема ТХЭ через рот выделение его затягивается, что может сопровождаться раздражением легочной ткани и возникновением отека легких. Одновременно может возникать поражение черепно-мозговых нервов, в частности ретробульбарный неврит. В целом наиболее опасной является стадия передозировки наркотического вещества, во время которой может наступить скоростная смерть. Если эта опасность минует или будет предупреждена, то в дальнейшем осложнения редки.

Клиническая картина отравления

Течение интоксикации определяется путем поступления ТХЭ: при ингаляционном отравлении имеет значение концентрация паров и длительность их воздействия, при пероральном — доза.

При вдыхании паров возникает головокружение, нарушение ориентировки в пространстве, оглушение, которое переходит в наркоз, начинающийся, как известно, с утраты болевой чувствительности. В случае ингаляционного отравления при воздействии паров ТХЭ в больших концентрациях наркоз сменяется токсической комой. Возникает цианоз кожных покровов, урежение пульса, на ЭКГ регистрируют удлинение интервалов R — R и Q — T. Артериальное давление падает. Дыхание становится более редким и поверхностным. На ЭКГ регистрируют желудочковые экстрасистолы с переходом в фибрилляцию. Причиной скоростной смерти может быть паралич дыхатель-

ного центра, резкое падение сердечного выброса и коллапс.

В случае перорального поступления ТХЭ симптоматология менее выражена и отравление растянуто по времени. Сразу вслед за выпиванием жидкости появляются боли по ходу пищевода и в желудке. В большинстве случаев вслед за этим отмечают возникновение рвоты, что уменьшает всасывание яда и облегчает течение интоксикации. Иногда рвота бывает настолько упорной, что приводит к нарушению электролитного состава крови, требующему коррекции. Дальнейшее течение интоксикации определяется скоростью развития наркоза и его глубиной. Нарушения сердечной деятельности, по типу описанных выше, возникают почти как правило, однако имеют меньшую выраженность. При большой дозе яда отмечают подавление функции дыхательного центра вплоть до его паралича. На фоне выраженной дыхательной гипоксии

более вероятно возникновение сердечно-сосудистых расстройств. Поражения почек и печени обычно не бывает, однако при затяжной форме отравления на 2—3 сутки уже после исчезновения основных симптомов может появиться боль в правом подреберье и даже увеличение печени с появлением в крови внутриклеточных ферментов и других признаков токсического гепатита. В моче появляются белок, цилиндры, что свидетельствует о раздражении почек. Олигурия бы-

вает очень редко, тем не менее за выделением мочи необходимо следить. При пероральном поступлении яда более вероятны неврологические расстройства, а также отек легких и пневмония. В этом случае отмечают как бы вторую волну интоксикации — уже прошедшие нарушения дыхания и гипоксия возникают вновь. Одновременно могут быть зарегистрированы симптомы, сопровождающие указанную патологию легких.

Лечение

В случае ингаляционного отравления пострадавшему необходимо обеспечить свободное дыхание свежим воздухом, а при наличии признаков угнетения дыхательного центра — ИВЛ. Расчет на ускорение выведения ТХЭ при форсированном дыхании себя не оправдал. Эффективность дыхательных аналептиков мала. Необходимо постоянное наблюдение за ЭКГ и АД. В случае возникновения брадикардии и снижения АД — немедленные меры по предупреждению возникновения мерцания желудочков — введение β -адреноблокатора анаприлина, а также антиаритмических средств (новокаинамид, этmozин, этагизин) и антиоксидантов (бемитил, мексидол, ионол, амтизол). Для стабилизации артериального давления используют ангиотензиноген (гипертензин). Адреналин, норадреналин и прочие вещества, возбуждающие адренореактивные системы, противопоказаны из-за резкого повышения чувствительности к ним миокарда и возможности провокации трепетания желудочков.

При пероральном отравлении в первые 2 ч целесообразно промывание желудка, с использованием обычно возникающей рвоты. При от-

сутствии или ликвидации угрозы коллапса — зондовое промывание желудка, назначение активированного угля, солевых слабительных, вазелинового или парафинового масел. После того как угроза скоростной смерти минует, необходимо следить за состоянием легких. При затяжной форме отравления целесообразно проведение инфузионной терапии и форсированного диуреза. В случае необходимости внутривенно вводят гипертонические растворы, средства, стабилизирующие АД, проводят коррекцию электролитов крови. Если угнетение дыхания становится выраженным, то, не ожидая паралича дыхательного центра, производят ИВЛ с применением миорелаксантов. В процессе выздоровления применяют витамины группы В, для профилактики пневмонии — антибиотики. Явления гепатита и нефрита требуют использования гепатотропных средств и соблюдения диеты с ограничением жиров и белка. Невриты лечат в соответствии с принятыми рекомендациями (Неотложная помощь при острых отравлениях, 1978; Лудевиг Р., Лос К., 1983; Жамгоев Г.Г., Предтеченский М. Б., 1993).

5.6. Отравления угарным газом

Общие положения

Угарный газ (окись углерода — CO) образуется при неполном сгорании углерода. Он может накапливаться в помещении, если печная труба закрыта раньше, чем исчезли синие огоньки (окись углерода горит синим пламенем), если долго горят керосиновые лампы или керосиновые отопительные приборы в неветилируемом помещении, при утечке бытового газа (содержащего 4—11% CO), при скоплении выхлопных газов, содержащих 1—13% CO, в закрытом гараже или машине, при пожарах и пр. При всех названных обстоятельствах и могут возникнуть отравления угарным газом (Абезгауз А. М., 1977). По наблюдению М. Moutard-Codou, С. Lejeune (1983), во Франции ежегодно госпитализируют 200—250 детей, отравившихся угарным газом. По сообщению А. Воскет с соавт. (1979), дети, отравившиеся угарным газом, составляют 0,5% всех госпитализированных в их клинику детей и 26% всех отравлений.

Патогенез и клиническая картина отравления

Окись углерода быстро всасывается и, попадая в кровь, взаимодействует с железом гемоглобина, превращает его в СО-ГБ, не способный транспортировать кислород тканям. Это и вызывает гемическую гипоксию, интенсивность которой зависит от процента гемоглобина, превратившегося в СО-ГБ. СО-ГБ — прочное соединение, окись углерода отщепляется от гемоглобина в 200—250 раз медленнее, чем кислород, поэтому СО-ГБ долго циркулирует в крови, а в его присутствии оставшийся оксигемоглобин труднее отдает кислород тканям. Кроме того, окись углерода взаимодействует с железом тканевых дыхательных ферментов (цитохромоксидаз, миоглобина), вызывая тканевую гипоксию.

Интенсивность образования СО-ГБ находится в прямой зависимости от концентрации окиси углерода во вдыхаемом воздухе и длительности вдыхания. Элиминирует окись углерода в неизменном виде, всего 1% ее окисляется до углекислоты. Период полувыведения

Основным источником отравлений, по их данным, является городской газ (68%), другие же причины встречаются значительно реже — печное отопление и пожары (по 4%).

Дети более чувствительны к угарному газу, чем взрослые, и отравление у них развивается быстрее и протекает тяжелее. Так, В. O'Sullivan (1983) наблюдал 20-дневного мальчика с тяжелой летаргией и рвотой, явившимися следствием пребывания ночью в неветилируемом помещении, отапливавшемся керосиновым прибором. Через 4 ч после изъятия из этого помещения у мальчика в крови обнаружено 6,7% карбоксигемоглобина (СО-ГБ). Через сутки у ребенка отмечали бледность, пониженный мышечный тонус, цианоз вокруг рта, угнетенное глубокое дыхание и СО-ГБ 6,2%. У взрослых симптомы интоксикации появляются при более высоком содержании СО-ГБ в крови (см табл. 52).

СО-ГБ у здорового взрослого человека 4—5 ч, вдыхание 100% кислорода, с помощью специальной маски, укорачивает этот процесс до 80 мин, вдыхание же 100% кислорода под давлением в 3 атм. укорачивает его до 23 мин (Stewart R., 1975).

Высокие концентрации кислорода вытесняют угарный газ из его связи с гемоглобином.

Нарушение транспорта и использования кислорода тканями вызывает тяжелую гипоксию. Для ее преодоления активируются компенсаторные механизмы: учащение сердечных сокращений, увеличение минутного объема крови, учащение и углубление дыхания. Эти механизмы могут преодолеть небольшую интоксикацию, но лишь у людей с нормально функционирующим сердцем (Абезгауз А. М., 1977).

А. Воскет с соавт. (1979) называет 6 групп симптомов, характеризующих отравление угарным газом: неврологические (наиболее частые), желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые, респираторные и мышечные. Раньше всего

Концентрация
0,3—0,7
1—5
6—9
16—20
20—30
30—40
50—60
67—70

Примечание

Проводимая, газ, рентгенологическая концентрация

развиваются неврологические симптомы, изменения ЭЭГ отмечают даже при умеренных отравлениях угарным газом.

У отравленного угарным газом ослабевает внимание, нарушается способность различать короткие интервалы времени, восприятие света; затем появляется и постепенно нарастает головная боль, головокружение, шум в ушах, тошнота, рвота, возникает мышечная слабость, больной теряет сознание, возникает кома, судороги (см. табл. 52). Тяжесть состояния зависит от концентрации СО-ГБ в крови. Кожа лица приобретает сине-багровый цвет, видимые слизистые — малиново-красного оттенка. Дыхание становится прерывистым и поверхностным, может прекратиться совсем. Ухудшается деятельность сердца, падает артериальное давление, может развиваться отек легких и мозга (Абезгауз А. М., 1977). Гипертермия (центрального генеза) может свидетельствовать о начинающемся отеке мозга.

Течение отравления нередко осложняется аспирационной пневмонией.

У детей, пострадавших на пожаре, из-за сочетанного воздействия дыма, высокой температуры и угарного газа, — возникают нарушения структуры и функции верхних дыхательных путей. Бронхорея, саливация могут нарушить проходимость дыхательных путей. У ребенка появ-

ляются першение в горле, кашель с мокротой, содержащей кровь. У таких детей отмечают отечность слизистых оболочек носоглотки, острые риниты, трахеобронхит, требующие соответствующего лечения.

Без сомнения, что позднее у лиц, перенесших отравление угарным газом, может развиться сахарный диабет.

При тяжелых отравлениях, связанных с длительным поступлением угарного газа в организм, может развиваться токсическая энцефалопатия, тяжелые неврологические осложнения, сохраняющиеся на длительный срок. Так, D. Lasev (1981) сообщил о тяжелом отравлении девочки 8 лет, длительно (14 ч) находившейся в закрытом автомобиле с включенным мотором. Кома у нее продолжалась 4 дня, карбоксигемоглобин в крови был в концентрации 60% (при поступлении в больницу), гематурия. После выхода из комы у нее отметили нарушения зрения центрального генеза. Через 31 день у нее все еще отмечали нарушения зрения, двигательной активности, мышечную слабость левой руки и левой ноги. Через 3 месяца компьютерная томография выявила очаги перивентрикулярной лейкомаляции. Через 1 год — девочка практически здорова, но изменения на томограмме все еще остались.

Таблица 52

Реакция взрослого человека на различные концентрации карбоксигемоглобина в крови (Stewart R., 1975)

Концентрация карбоксигемоглобина в крови (в %)	Реакция здорового взрослого человека
0,3—0,7	Нормальная величина СО-ГБ, образующегося под влиянием эндогенной окиси углерода. Не отмечено никаких изменений
1—5	Избирательное увеличение кровотока в отдельных жизненно важных органах
6—9	Повышается порог восприятия света
16—20	Головная боль, нарушение зрения
20—30	Пульсирующая головная боль, тошнота. Нарушение тонких движений рук
30—40	Тяжелая головная боль, тошнота, рвота, потеря сознания
50—60	Кома, судороги
67—70	Без лечения — смерть

Примечание. У детей с выраженной патологией сердца смерть может наступить при содержании 6% СО-ГБ в крови.

Лабораторная диагностика

Проводят оценку уровня карбоксигемоглобина, газов крови, клинический анализ крови, рентгенографию грудной клетки, оценку ЭКГ, концентрацию креатинфосфокиназы в крови.

Измерение уровня карбоксигемоглобина в крови должно быть проведено любому пациенту с анамнестическими данными пребывания в задымленной атмосфере. Полученные цифры

карбоксигемоглобина следует сопоставить с временем экспозиции отравления и проведенным лечением (кислородотерапией) на догоспитальном этапе с целью их адекватной оценки.

При оценке КОС различными типами анализаторов следует помнить, что PO_2 арт не отражает степень сатурации гемоглобина кислородом и может быть нормальным или повышенным у больных, получавших кислородотерапию, при этом истинное значение сатурации может быть крайне низкой.

При анализе крови обращают внимание на количество эритроцитов в крови, так как анемия может сопровождать развитие карбоксигемоглобинемии.

Рентгенографию грудной клетки следует проводить всем больным, у которых есть анамнестические предпосылки экспозиции в задымленной атмосфере.

ЭКГ-исследование также проводят всем больным с соответствующим анамнезом.

Лечение

Прежде всего пострадавшего необходимо немедленно удалить из опасного помещения, а само помещение — тщательно проветрить. Больного следует согреть, обложив грелками, но на голову положить «холод». Назначить ингаляцию кислорода. Необходимо обеспечить больному максимальный покой, транспортировать на носилках.

Основное в лечении — ускорение диссоциации СО-ГБ, для этой цели необходимо достаточное поступление кислорода. Прежде всего надо очистить дыхательные пути, удалив из полости рта и глотки остатки рвотных масс и слизь. При легких отравлениях (без потери сознания) бывает достаточно ввести аналептики (кордиамин, кофеин) или использовать рефлекторную стимуляцию дыхания, периодически давая понюхать ватку, смоченную нашатырным спиртом (Абезгауз А. М., 1977).

В тяжелых случаях следует немедленно приступить к оксигенотерапии. Е. А. Лужников и Л. Г. Костомарова (1989) считают, что гипербарическая оксигенация — своеобразная антидотная терапия при лечении отравлений угарным газом. Она в 10—16 раз ускоряет диссоциацию СО-ГБ и повышает количество кислорода, физически растворенного в плазме крови. В случаях средней тяжести достаточно 1—1,5 атм, в тяжелых случаях — 2—2,5 атм. Продолжительность процедуры 80—90 мин, из них 10—15 мин производят компрессию со скоростью 0,1 атм в мин и столько же времени идет на декомпрессию.

Диагноз ставят на основании соответствующего анамнеза, вишнево-красного цвета кожи и слизистых оболочек при одновременной одышке и тахикардии у пострадавшего. Для экстренного подтверждения может служить проба с танином: к одному объему разведенной в 5 раз крови добавляют три объема 3% раствора танина (или прокипяченной заварки чая), после тщательного взбалтывания оценивают окраску образовавшегося осадка. При наличии СО-ГБ — осадок малиново-красный, при его отсутствии — зеленовато-кирпичный. Наличие СО-ГБ можно определить и другими методами. Это надо делать как можно скорее, лучше на месте происшествия, так как после выведения из помещения с угарным газом, вдыхания чистого воздуха, транспортировки больного и оказания ему первой помощи происходит частичная элиминация угарного газа и снижается содержание СО-ГБ в крови.

Эта процедура наполовину снижает содержание СО-ГБ в крови, соответственно улучшаются функции сердечно-сосудистой системы, показатели КОС, дыхания и пр. В наиболее тяжелых случаях гипербарическую оксигенацию производят несколько раз в сутки, у взрослых и подростков до 4 раз.

При отсутствии необходимой аппаратуры приступают к ИВЛ и к оксигенотерапии, производимой обычным способом. В первые минуты рекомендуют вдыхать 100% кислород, затем 1—3 ч смесь 80—90% кислорода с воздухом, лишь затем 40—50% кислород (не забывать об увлажнении его!). Если самостоятельное дыхание угнетено, необходимо приступить к искусственной вентиляции легких с использованием кислорода так, как указано выше.

В тяжелых случаях производят и заменное переливание крови для удаления СО-ГБ. Для улучшения тканевого дыхания и ликвидации ацидоза необходимо назначение аскорбиновой кислоты, кокарбоксилазы, рибофлавина, никотиновой и пангамовой кислот, гидрокарбоната натрия. Для возмещения энергетических затрат вливают раствор глюкозы с инсулином.

Для профилактики отека легких и мозга (помимо оксигенотерапии) производят вливание гипертонических растворов маннитола, сернокислой магнезии, а также фуросемида. При ослаблении деятельности сердца — проводят ГБО, назначают рибоксин. Для профилактики пневмоний — антибиотики.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз отравления, на которые следует обратить внимание

1. Токсикогенная фаза

При подозрении на отравление СО больному необходимо назначить 100% кислород. Самостоятельное дыхание сопровождается элиминацией 50% СО в течение 4—5 ч, вдыхание чистого кислорода усиливает элиминацию СО в 4 раза (50% СО за 1 ч), в барокамере при 3 атм 50% СО выводится в течение 20 мин.

Кислородотерапию следует проводить до тех пор, пока концентрация карбоксигемоглобина в крови больного перестанет превышать 10%.

Показания к гипербарической оксигенации:

- больные в бессознательном состоянии, ранее находившиеся в задымленной атмосфере,
- больные, у которых наблюдается судорожный синдром (или другие неврологические

расстройства), сопровождающиеся увеличением карбоксигемоглобина в крови:

— ЭКГ-признаки ишемии миокарда, наблюдаемые у больных, находившихся в задымленной атмосфере,

— содержание карбоксигемоглобина в крови более 60% без сопутствующей клинической патологии;

— признаки продолжающейся дыхательной недостаточности, несмотря на проводимую кислородотерапию

В ранней токсикогенной фазе рекомендуется назначать больному большие дозы пираретама и рибоксина.

2. Соматогенная фаза

Проводить лечение токсической энцефалопатии.

5.7. Отравление бромидами

Натрия бромид, калия бромид, бромизовал, бромкамфора

Общие положения

Бромиды используют в качестве успокаивающих и седативных средств. Отравления ими могут быть острыми, преимущественно случайными, и хроническими — результатом длитель-

ного применения бромидов либо следствием поступления их с молоком матери, длительно употребляющей бромиды.

Токсикокинетика

Бромиды быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта, ион брома, как и ион хлора, распределяется во всех внеклеточных жидкостях организма, включая цереброспинальную жидкость, секреты экзокринных желез, в том числе молочных, потовых, слезных, бронхиальных и пр., а также в моче. В клетки, кроме эритроцитов, бромиды проникают с трудом, но все же их обнаруживают в цитоплазме и ядрах нервных клеток.

В жидкостях организма бромиды могут замещать хлориды, которые затем выводятся почками. Суммарное количество галоидов при этом остается постоянным (примерно 100 мэкв/л).

Выводятся бромиды почками очень медленно. Период полувыведения может быть до 12 дней. Поэтому при повторных приемах препаратов брома они могут накапливаться, иногда их концентрация в плазме крови может составлять 40% от суммы галоидов.

Патогенез и клиническая картина отравления бромидами

Различные нарушения функции ЦНС и других органов и тканей являются следствием замещения хлоридов бромидами, к тому же они обладают местнораздражающим действием.

Прием большой дозы натрия или калия бромидов вызывает раздражение слизистой оболочки желудка, приводя к возникновению тошноты, рвоты, болей в животе. Со рвотными массами обычно удаляется основное количество бромидов, поэтому другие признаки интоксикации могут и не развиваться.

Длительный прием даже терапевтических доз бромидов (имеет значение сам анион, а не вся молекула препарата) и в связи с кумуляцией бромидов вызывает хроническое отравление — бромизм. Существуют индивидуальные различия в чувствительности к бромидам, и проявления бромизма могут наступить при неодинаковых их уровнях в крови. Все же отмечают, что при уровне их выше 9 мэкв/л уже появляются признаки бромизма, при уровне 19—25 мэкв/л — тяжелое отравление (Sharpless S., 1966). J. Wieth, J. Funder (1963) описали очень тяжелое отравление при уровне бромидов в крови 32,7 мэкв/л.

Раньше всего нарушается функция коры головного мозга, что проявляется в ухудшении мышления, памяти, появлении раздражимости, эмоциональной неуравновешенности. Затем у больного возникает слабость, головокружение. При высоком содержании бромидов в крови на ЭЭГ отмечают диффузные медленные волны, на ЭКГ — нарушения реполяризации.

Из неврологических признаков бромизма отмечают: тремор, затрудненную речь, нарушения координации движений, угнетение поверхностных рефлексов. Может быть повышение давления цереброспинальной жидкости, отек диска зрительного нерва.

Очень типичен дерматит в виде акнеподобных высыпаний на коже лица, по всему телу у корней волос. На конечностях может быть нодулярная форма, напоминающая проявления третичного сифилиса.

Раздражение экзокринных желез приводит к возникновению конъюнктивита, синуситов, сопровождающихся головной болью. Нарушается функция желудочно-кишечного тракта: у больного появляются анорексия, неприятный запах

из рта, обложенный язык. Снижается масса тела больного и содержание внеклеточной жидкости (Sharpless S., 1966).

Диагноз интоксикации бромидом основан на данных анамнеза и измерения концентрации бромидов и хлоридов в плазме крови

Лечение

При остром отравлении, несмотря на интенсивную рвоту, производят тщательное промывание желудка изотоническим раствором натрия хлорида, вводят слабительное. При бромизме либо дают пить, либо больному, находящемуся в бессознательном состоянии, внутривенно вводят изотонический раствор натрия хлорида. Хлорид является антагонистом бромидов, вытесняет их из жидкостей, ускоряя выведение с мочой. Взрослым и старшим подросткам дают в сутки до 6,0 г натрия хлорида, деля их на несколько приемов. Детям старше 5—6 лет, если у них нет ацидоза, можно назначить вместо натрия хлорида аммония хлорид, который к тому же обладает мочегонными свойствами.

Для ускорения выведения бромидов можно использовать осмотические мочегонные. В тяжелых случаях прибегают к гемодиализу

J. Wieth, J. Funder (1963) отметили, что из ЦСЖ бромиды исчезают очень медленно, даже во время гемодиализа. Так, до этой процедуры у одной больной было одинаковое содержание бромидов и в плазме крови, и в ЦСЖ — 20,5 мэкв/л. Сразу после 3,5 ч гемодиализа в крови концентрация снизилась до 1,7 мэкв/л, а в ЦСЖ всего до 17,7 мэкв/л

Поэтому угнетение ЦНС у отравленных даже после интенсивной терапии сохраняется по крайней мере несколько дней

5.8. Отравление метгемоглобинообразователями

Анилин, натрия нитрат, нафталин, нитробензол, тринитротолуол, тротил и пр.

Общие положения

К отравлению метгемоглобинообразователями (МГО) особенно предрасположены новорожденные и дети первых трех месяцев жизни, у которых в эритроцитах: а) содержится фетальный гемоглобин, железо которого легко окисляется до трехвалентного, и б) мало восстанавливающих ферментов, в том числе метгемоглобинредуктазы, глутатионредуктазы и пр. В результате любое окисляющее вещество легко вызывает образование метгемоглобина, а обратное его восстановление в гемоглобин происходит очень медленно.

В более старшем возрасте отравление МГО встречается у детей с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в эритроцитах или от попадания в организм больших доз МГО.

В период новорожденности отравления могут возникать из-за завертывания ребенка в пеленки, лежавшие в шкафу вблизи от нафталина, в пеленки, помеченные анилиновыми красителями. Отравление может быть следствием

вдыхания паров нафталина, используемого для борьбы с молью. В сельской местности отравления нитратами наблюдают при использовании для приготовления пищи (например, разведения молока) воды, взятой из колодцев, расположенных недалеко от ям с гниющими органическими веществами (вблизи туалета, помоек и пр.). Отравления нитросоединениями могут быть при употреблении в пищу овощей, выращенных в почве, обработанной нитроудобрениями, их нитраты в кишечнике превращаются в нитриты (Михов Х., 1986; Blanc J.-T. et al., 1983). Х. Михов (1985) описал отравление двух детей тротилом, взятым из гранат. 8-летний мальчик съел небольшое его количество, а грудной ребенок вдыхал пары этого вещества, принесенного домой его отцом.

Наконец, следует отметить отравление амилнитритом и изобутилнитритом (дезодоранты воздуха), которые гомосексуально ориентированные подростки применяют ингаляционно в качестве средств, усиливающих оргазм.

Механизм токсического действия

При отравлении МГО происходит окисление двухвалентного железа гемоглобина в трехвалентное (образование метгемоглобина): в результате эритроциты утрачивают способность отдавать кислород тканям, возникает гемическая гипоксия, степень которой зависит от процента гемоглобина, превратившегося в метгемоглобин. J.-T. Blanc с соавт. (1983) отметили, что токсические эффекты у новорожденных возникают при наличии более 4—5% метгемоглобина, в этом и более старшем возрасте образование до 15% метгемоглобина можно считать легким отравлением, при 15—40% метгемоглобина — тяжелым, больше 40% метгемоглобина — очень тяжелое отравление. От гипоксии страдают все ткани, но особенно ЦНС и миокард. Одновременно развивается метаболический ацидоз, усугубляющий состояние больного.

Другой особенностью действия нитросоединений является выраженная дистония артерий и вен. За счет нее возникает сильная пульсирующая головная боль (от надбровных дуг до шейно-затылочной области), которая является одной из наиболее частых жалоб, предъявляемых больными при врачебном осмотре. Цепфалгия обусловлена вазодилатацией внутричерепных сосудов вследствие перераспределения кровотока в них. В сосудах мозга регуляция кровотока в большой мере осуществляется нейрорхимическими веществами — аутокоидами.

Аутокоиды взаимодействуют не только со своими «местами узнавания», т. е. с рецепторами, но и оказывают действие на эффекты друг друга по принципу ко-трансмиссии и т.д.

Некоторые из них, например простагландины, играют роль «проальгогенов» для чувствительных нервных окончаний, повышая порог

восприятия последних к истинным аллергенам (гистамину, кининам, ионам калия и т.д.). Простагландиновые рецепторы активирующего типа обнаружены на пресинаптических мембранах очень многих нейронов.

В нормальных условиях между аутокоидами существует определенное равновесие, которое нарушается при отравлении нитросоединениями, так как экзогенные NO-группы увеличивают общий эндогенный пул NO, который, по сути дела, является эндогенным лигандом, эндотелий-релаксирующим фактором (ЭРФ). При взаимодействии NO-групп с SH-группами образуется S-нитрозотион, активирующий цГМФ. Последний является универсальным регуляторным белком-посредником в процессе переноса ионов через мембраны эфферентных клеток. Изменение его активности приводит к увеличению концентрации аутокоидов (гормонов, медиаторов и пр.), обеспечивающих механизм вазодилатации, что сопровождается развитием многочисленных системных эффектов, наблюдаемых при отравлении нитросоединениями:

— пульсирующая головная боль, гипергидроз, холодный кожный покров, цианоз, слабость, тошнота, рвота, боли в животе, диарея (результат образования метгемоглобина);

— увеличение ЧСС, глубокая системная гипотензия, острая сердечно-сосудистая недостаточность (релаксирующее действие NO);

— снижение агрегации тромбоцитов и развитие кровоточивости (тромбоксан-простаглин-клиновое дисбаланс).

Избыток NO также нарушает метаболизм в эфферентных клетках, вызывая разобщение окислительного фосфорилирования, образование метгемоглобина в эритроцитах, замедляет биотрансформацию веществ, осуществляющуюся путем ацетилирования (изониазид, этанол), блокирует активность ферментов эритроцитов (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы) и оказывает прооксидантное действие за счет освобождения атомарного кислорода.

Метгемоглобин делает специфической окраску крови (шоколадный цвет), что клинически проявляется цианозом. Известны 2 пути биотрансформации метгемоглобина. Первый (доминирующий) связан с гликолитической оксидоредукцией, второй с гексозомонофосфатным циклом (см. схему 16).

НАДФН — метгемоглобинзависимая оксидоредуктаза гексозомонофосфатного шунта является более слабым акцептором электронов, однако в присутствии окислительно-восстановительной системы, образованной метиленовой синью, скорость работы НАДФН увеличивается. На этом основан принцип ее применения при отравлении метгемоглобинообразователями (см. I том).

Для подтверждения диагноза можно использовать простой метод, рекомендуемый Х. Миллс (1985). Прежде всего кровь имеет ржаво-шоколадный цвет, при внесении ее в пробирку с цитратом натрия и взбалтывании окраска крови становится ярко-красной. Если цвет не изменится, наличие метгемоглобина не доказано.

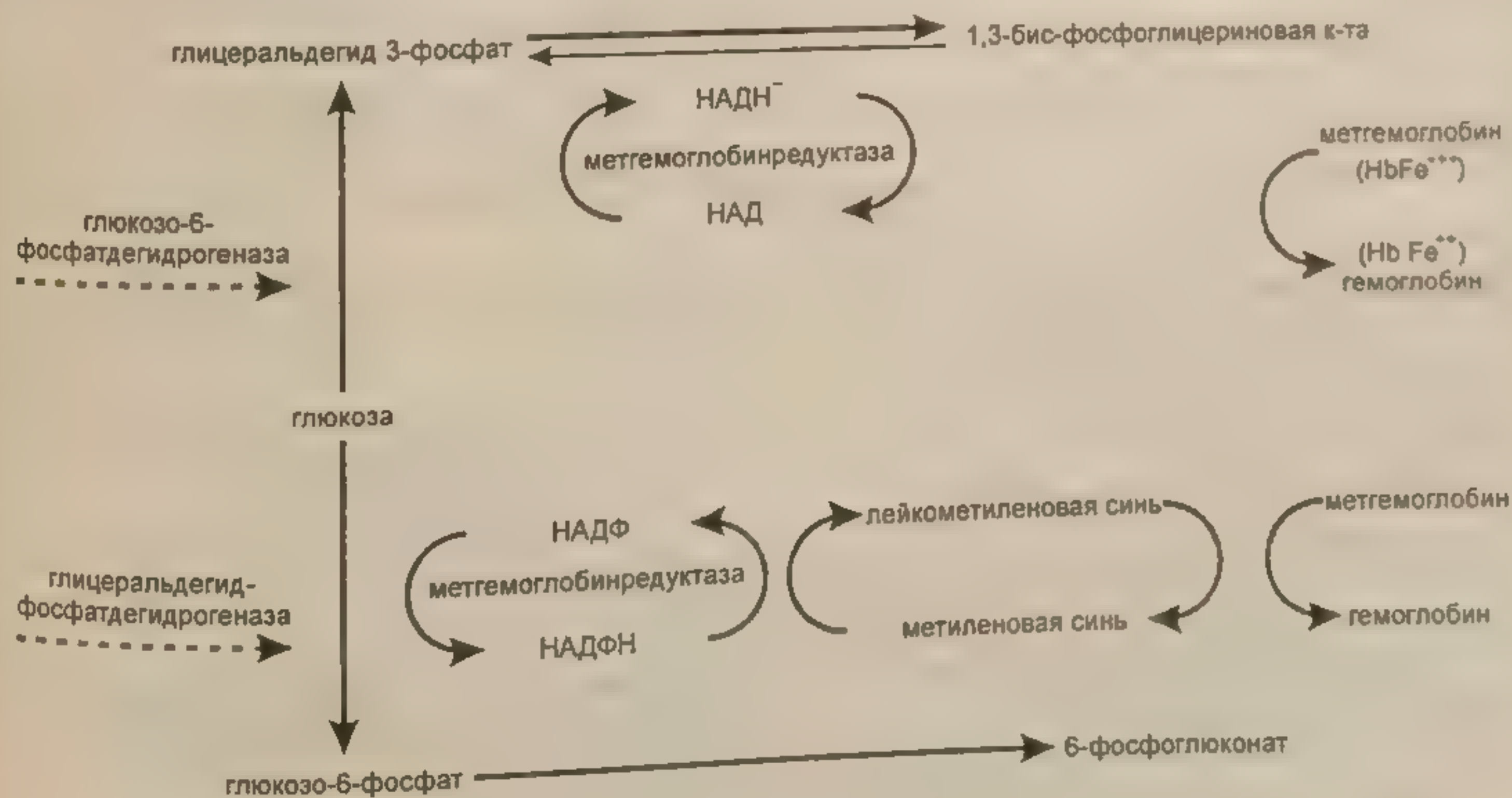


Схема 16. Метаболические пути биотрансформации метгемоглобина

Клиническая картина

Отравления МГО заключаются в возникновении цианоза, тахикардии, у старших детей — головной боли, возбуждения. В тяжелых случаях развиваются неврологические симптомы в виде судорог, гипотермии, нарушений деятельности сердца. Натрия нитрит — сосудорасширяющий агент, и при отравлении им может снизиться артериальное давление, что приведет к учащению пульса, нарушению гемодинамики, усугубляющей гипоксию. Кожа у отравленных может быть разных оттенков: от серо-голубого до сине-черного.

Многие из МГО способны вызвать и гемолиз эритроцитов, которому нередко предшествует образование в эритроцитах телец Гейнца. Присоединение гемолиза сопровождается повышением уровня билирубина в крови, изменением окраски кожи ребенка, которая приобретает оранжевый оттенок. Если у ребенка еще был цианоз, то кожа у него может приобрести зеленоватый цвет (Михов Х., 1985). При отравлении анилином, нафталином в этом случае в крови ребенка число эритроци-

тов может упасть до 2 млн в 1 мм³. Связность гемолиза эритроцитов заключается также и в возникающей из-за него почечной недостаточности.

Гемолиз эритроцитов могут вызвать не только МГО, но и ряд других веществ, в частности сульфаниламиды, фенацетин, хинин, хинидин, акрихин, фенолы, крезол, свинец, анестезин, грибы, содержащие фаллоидин, ПАСК, скипидар, меди сульфат и некоторые другие (Михов Х., 1985). У недоношенных новорожденных даже аскорбиновая кислота в сравнительно небольших дозах — 30 мг/кг — может вызвать образование телец Гейнца и гемолиз эритроцитов (Ballin A. et al., 1988). При недостатке восстанавливающих ферментов в эритроцитах таких детей в них накапливается прооксидантная форма аскорбиновой кислоты — монодегидроаскорбат, который и вызывает названный эффект. Попадание в организм ребенка очень высоких доз нафталина (1,0—2,0) может привести к тяжелой дистрофии печени и к гибели от печеночной недостаточности.

Таблица 53

Зависимость появления клинических признаков интоксикации метгемоглобинообразователями от уровня метгемоглобина крови

Концентрация метгемоглобина (в %)	Клинические признаки отравления
0—3	Обычный уровень в здоровом организме
3—15	Не выражены, возможен сероватый оттенок кожного покрова (курильщики), цианоз губ, кончиков пальцев
15—20	Генерализованный цианоз, «шоколадная» кровь
20—50	Чувство нехватки воздуха, невозможность выполнения физической нагрузки, диарея, гипергидроз, выраженный цианоз, головная боль, чувство разбитости, слабости
50—70	Выраженная одышка, нарушение ритма сердца, судороги, синдром угнетения ЦНС вплоть до комы
Более 70	Смерть от остановки дыхания

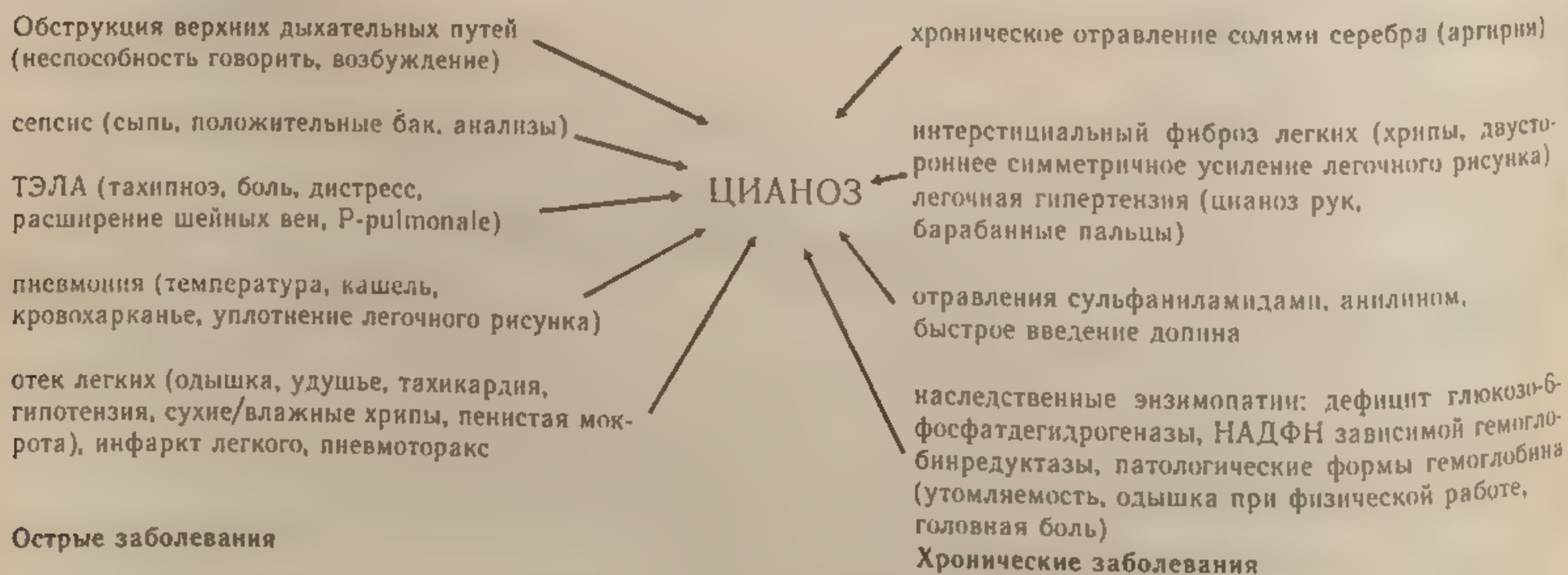


Схема 17. Некоторые клинические состояния, при которых наблюдается цианоз.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Она включает клинический анализ крови, мочи, контроль ЭКГ, КОС (ацидоз, дефицит буферных емкостей плазмы), газового состава (снижение сатурации гемоглобина), контроль глюкозы крови, рентген грудной клетки, определение уровня метгемоглобина крови. В табл. 53 представлены уровни последнего в крови и клинические признаки, наблюдаемые при этом (следует отметить, что имеет значение также скорость образования и исчезновения метгемоглобина).

Цианоз различной степени, головная боль, гипергидроз, диарея являются весьма характерными для интоксикации нитросоединениями.

На схеме 17 представлены некоторые состояния, при которых образуется цианоз. Это грозный признак гипоксии, который требует быстрого диагностирования и специфического лечения (см. алгоритм диагностики и лечения при развитии цианоза, схема 18).

Цианоз возникает довольно быстро, через час после отравления нитросоединениями, однако в скрытом периоде первичными являются чувство разбитости и головная боль, которым часто не придают значения, поскольку цефалгия является наиболее частым и даже привычным недугом (см табл. 54).

Лечение

Если МГО попал через рот, необходимо назначить активированный уголь, промыть желудок, ввести через зонд слабительное (младшим детям — вазелиновое масло, старшим — солевое слабительное). Если яд попал на кожу, ее следует обмыть теплой водой с мылом.

Если в крови обнаруживают до 15% метгемоглобина, специального лечения не требуется, назначают кислород.

Если в метгемоглобин превратилось более 15% гемоглобина, то следует ввести вещества, способствующие переводу метгемоглобина в гемоглобин.

Таблица 54

Причины острой головной боли
(Taylor R. B., 1988, с изменениями авторов)

Внечерепные инфекции	Детские инфекционные заболевания, протекающие с лихорадкой, а также корь, паротит, тонзиллит, инфекционный мононуклеоз, грипп, малярия, сальмонеллез, трихинеллез, туляремия, аспергиллез и другие системные грибковые заболевания
Внутричерепные инфекции	Абсцессы мозга, энцефалит, менингиты, субдуральная эмпиема
Психогенные головные боли	Головные боли вследствие напряжения (сокращения) мышц, головные боли при пограничных состояниях — психалгии (неврозы страха), боли при депрессиях
Посттравматические головные боли	Сотрясение, ушиб мозга, боли после перенесенных нейрохирургических операций на черепе
Артериально-гипертензивные состояния	Гипертоническая болезнь, феохромоцитома, атеросклероз мозговых сосудов, острые нефриты у детей
Сосудистые головные боли типа мигрени	Классическая мигрень и другие ее формы
Сосудистые головные боли, не связанные с мигренью	Образуются в результате побочного действия лекарств: вазодилататоров, пероральных противозачаточных средств, нитрометазина; возникают в результате синдрома отмены лекарств: амфетаминов, фенциклидина, кокаина, кофеина, препаратов спорыньи; связаны с острыми или хроническими интоксикациями: бензолом и его гомологами, нитратами, токсическими газами (CO, CS ₂ , NO), ФОС и т.д.
Головные боли вследствие нарушения мозгового кровообращения	Аневризмы сосудов мозга и их разрывы, аномалии развития артерий и вен, субарахноидальное, субдуральное кровоизлияния, ишемия мозга
Головные боли при повышении внутричерепного давления	Отек мозга, опухоли мозга (первичные, метастатические), спаечная болезнь, головные боли после спинномозговой пункции
Другие причины	Доброкачественная боль, возникающая после физической нагрузки, заболевание глаз и нарушение зрения (глаукома, астигматизм, дальнозоркость, ириты, иридоциклиты), невриты и невралгии черепных и шейных нервов, дисфункция височно-верхнечелюстного сустава, синдром Вегенера (артериит поверхностной височной артерии)

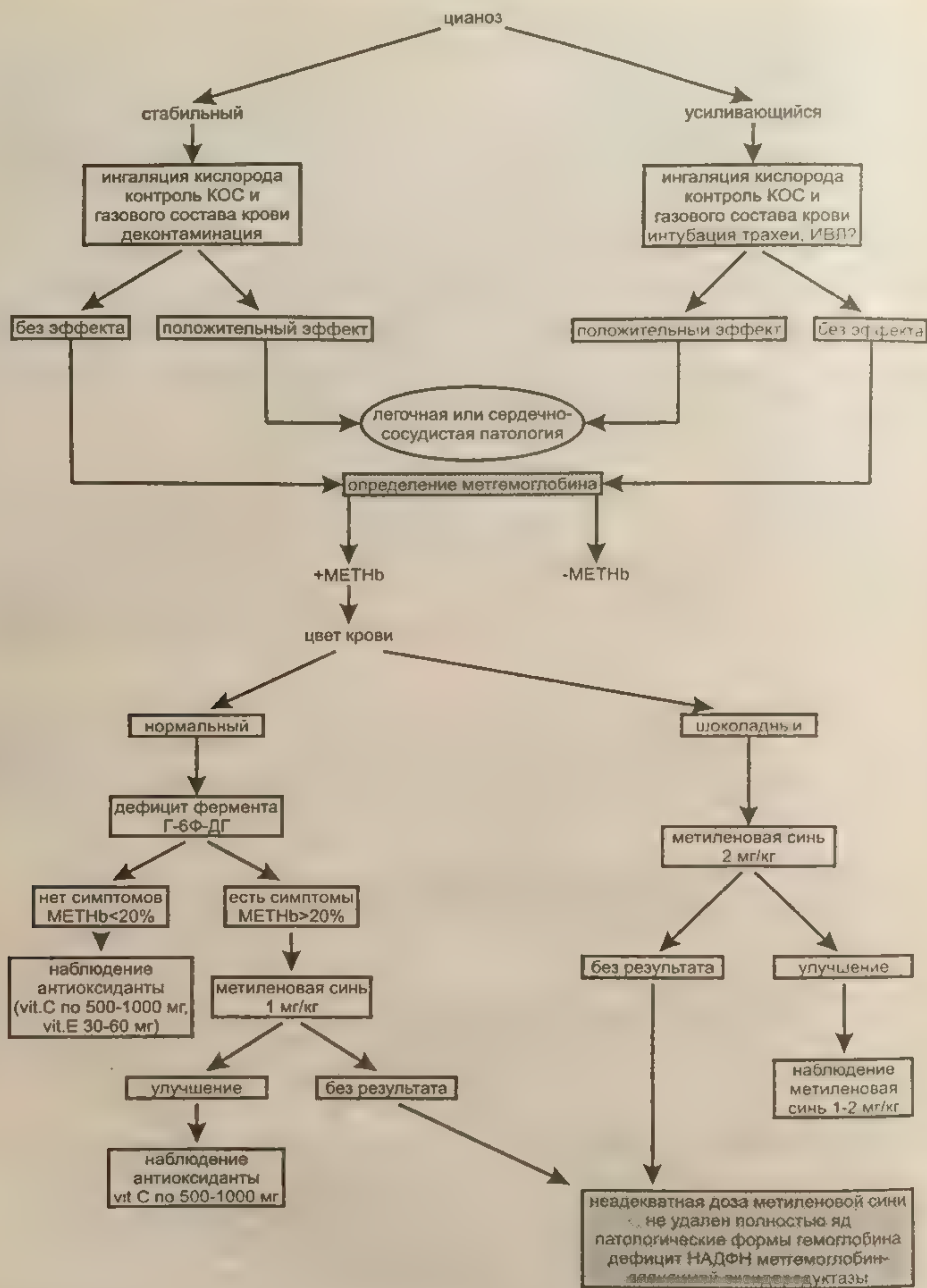


Схема 18. Порядок обследования больного и принятие решения (алгоритм)

Для этой цели назначают внутривенное введение:

а) толуидинового синего в дозе 2—4 мг/кг; при необходимости дозу можно повторить через 3—4 ч;

б) 0,2% раствора тионина в дозе (сухого вещества) — 3 мг новорожденным, 5 мг детям младшего возраста (до 3 лет), старшим детям — 10 мг.

Старшим детям, подросткам и взрослым можно назначить метиленовый синий в дозе

1—2 мг/кг вместе с глюкозой. Надо, однако, помнить, что в организме метиленовый синий превращается в лейкометилен, составляющий с метиленовым синим окислительно-восстановительную систему, образующую метгемоглобин и переводящую его обратно в гемоглобин, поддерживая уровень метгемоглобина в крови в пределах 10% (это используют при лечении отравлений синильной кислотой). Однако у детей первых месяцев жизни, особенно у недоношенных, его окислительная способность может преобладать, что приводит к повышенному образованию и накоплению метгемоглобина в крови и к гемолизу эритроцитов. J. Poinsot с соавт. (1988) описали два случая гемолитической анемии (без метгемоглобинемии) у новорожденных, матерям которых с диагностической целью интраамниотически вводили метиленовый синий.

Детям старше 3—6 месяцев можно назначать повышенные дозы аскорбиновой кислоты (суточная доза 300—500 мг/кг внутривенно в 4 введения, но не больше 6,0 г.; Blanc J.-T. et al., 1983)

Одновременно при наличии выраженной метгемоглобинемии (выше 10—15%) назначают вдыхание кислорода

Для ускорения выведения анилина и других МГО применяют форсирование диуреза, гемодиализ и/или перитонеальный диализ. При содержании метгемоглобина выше 40% производят заменное переливание крови (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1987). Для борьбы с метаболическим ацидозом вводят раствор натрия гидрокарбоната.

При нарушении функции почек (из-за гемолиза эритроцитов) применяют гемодиализ

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз, на которые следует обратить внимание

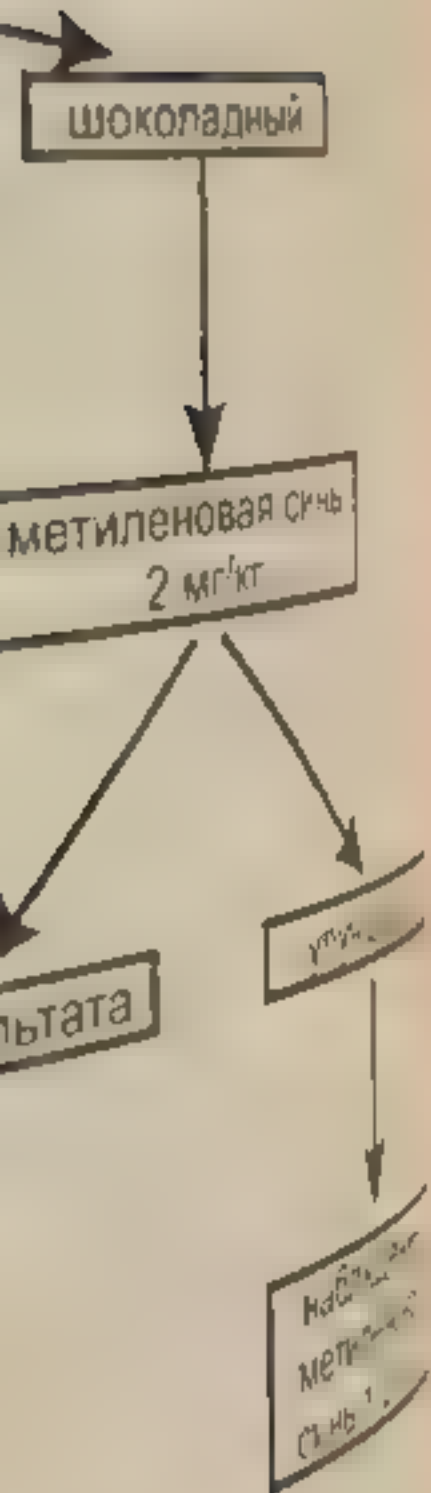
1. Головная боль в сочетании с цианозом могут указывать на отравление метгемоглобинообразователями, даже при отсутствии других признаков интоксикации.

2. Коррекцию КОС и проведение щелочного форсированного диуреза необходимо проводить под контролем буферных емкостей плазмы (ВВ,

SB, AB). Обязательным является исследование газового состава крови.

3. Проводить кислородотерапию, которая является диагностическим (для исключения соматической патологии) мероприятием

4. Раннее назначение антиоксидантов (см I том, гл. 9).



втная доза метгемоглобина удален полностью гемоглобинический фермент НАДФН метгемоглобином окислительной

ення (алгоритм)
рожденным 5 мг/кг
т), старшим детям
тям, подросткам
метиленовый

Список основной литературы к главе 5

- Абезгауз А. М. Отравления угарным газом // Отравления в детском возрасте / Ред. И. В. Маркова, А. М. Абезгауз. — Л.: Медицина, 1977. — С. 177—186.
- Абрамова Ж. И., Оксенгендлер Г. И. Человек и противокислительные вещества. — Л.: Наука, 1985. — 230 с.
- Афонин П. В., Бидерман Ф. М., Сосюкин А. Е. Гемодинамические и токсикокинетические аспекты лечения острых отравлений карбофосом на догоспитальном этапе // Клиника и лечение инфаркта миокарда и некоторых других неотложных состояний на догоспитальном этапе и в стационаре: Сб. тр. НИИ Скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. — Л., 1991. — С. 100—107.
- Баранов В. М., Тихонов М. А., Волков М. Ю. и др. Респираторные и метаболические функции легких в условиях водной иммерсии тела и дыхания чистым кислородом // Физиол. ж. — 1994. — Т. 80, № 5. — С. 60—65.
- Бидерман Ф. М., Сосюкин А. Е. Концентрационные критерии рациональной инфузионной терапии тяжелых форм острых отравлений на догоспитальном этапе // Инфузионная терапия неотложных состояний — М.: Медгиз, 1992. — С. 49—53.
- Виноградов А. Ф. Клиника и неотложная терапия острых случайных отравлений фосфорорганическими соединениями у детей // Вопр. охр. мат. и детства. — 1971. — Т. 16, № 9. — С. 35—39.
- Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Итоги науки и техники. Сер. Биофизика. — М.: ВИНТИ, 1991. — Т. 27. — 188 с.
- Гадалина И. Д. Некоторые методические подходы к оценке кардиотоксического эффекта пестицидов с учетом возрастного фактора // Гиг. и санит. — 1990. — № 7. — С. 77—78.
- Гепаторенальный синдром при острых отравлениях четыреххлористым углеродом: Методич. рекоменд. / МЗ СССР / И. И. Шиманко, Б. Ц. Гималис — М., 1983. — 21 с.
- Глухова Л. Г. Электролиты крови при воздействии хлор- и фосфорорганических ядохимикатов // Гиг. и санит. — 1989. — № 1. — С. 51—53.
- Годухин О. В. Модуляция синаптической передачи в мозге. — М.: Наука, 1987. — 188 с.
- Голиков С. Н. Профилактика и лечение отравлений фосфорорганическими инсектицидами. — М.: Медицина, 1968. — 168 с.
- Горбань В. Л., Орлов О. В., Журавлев Г. Б. Состояние гемодинамики при остром отравлении хлорофосом / Военно-мед. фак. при Куйбышев. мед. ин-те. — 1977. — Вып. 7. — С. 116—121.
- Долго-Сабуров В. Б., Шорохов Ю. А. Молекулярные механизмы функционирования мускариновых рецепторов // Итоги науки и техн. Сер. Фармакол. химиотер. ср-ва. — М.: ВИНТИ, 1989. — Т. 19. — 156 с.
- Забродский П. Ф. Влияние антидотных препаратов на иммунные реакции при острой интоксикации диметилхлорвинилфосфатом // Эксп. и клин. фарм. — 1995. — Т. 58, № 2. — С. 49—51.
- Заринш Г. В., Витолина Р. О., Киминис А. А. Влияние форидона на захват ⁴⁵Са в изолированных кровеносных сосудах // Фармакол. и токсикол. — 1986. — № 5. — С. 43—45.
- Зеймаль Э. В., Шелковников С. А. Мускариновые холинорецепторы. — Л.: Наука, 1989. — 288 с.
- Зуев В. В. Эндотоксикоз при острых отравлениях карбофосом и способы его коррекции // Автореф. дисс канд. мед. наук. — СПб., 1997. — 24 с.
- Жамгоцев Г. Г., Предтеченский М. Б. Медицинская помощь пораженным сильнодействующими ядовитыми веществами (СДЯВ). — М.: Медицина, 1993. — 208 с.
- Кагин Ю. С. Общая токсикология пестицидов. — Киев: Здоровья, 1981. — 176 с.
- Калмансон М. Л. Сравнительная динамика кислотно-основного состояния ликвора, артериальной и венозной крови при отравлении карбофосом // Итоги и перспективы скорой и неотложной помощи: Сб. науч. тр. НИИ Скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. — СПб., 1993. — С. 95—100.
- Колесниченко И. П., Бучко В. М., Владеева Н. В. Клинико-морфологические и гистохимические изменения нервно-мышечного аппарата при остром отравлении карбофосом // Невропатол. и психиатр. — 1988. — Т. 29, № 7. — С. 76—80.
- Конева С. В., Хайбуллина З. Г. Влияние синтетических антиоксидантов на гематологические показатели крови в постинтоксикационный период // Успехи физиол. наук. — 1994. — Т. 25, № 3. — С. 49.
- Костюк П. Г. Кальций и клеточная возбудимость. — М.: Наука, 1986. — 255 с.
- Кривой И. И., Кулешов В. И., Матюшкин Д. П. Нервно-мышечный синапс и антихолинэстеразные вещества. — Л.: ЛГУ, 1987. — 238 с.

- Ливанов Г. А., Бучко В. М., Калмансон М. Л. и др. Применение антагониста кальция фторидона при гипоксии на фоне острого тяжелого отравления карбофосом // Фармакол. коррекция гипоксических состояний: Мат. 2-й Всесоюзной конф. — Гродно, 1992. — С. 300—301.
- Ливанов Г. А., Калмансон М. Л., Прозоровский В. Б. Острые отравления ФОС: Пособие для врачей. — СПб.: СПбАО, 1996. — 19 с.
- Литвинов Н. Н., Остапенко Ю. Н., Казаков В. И. и др. Анализ зарубежных и отечественных статистических данных по острым химическим отравлениям // Токсикол. вестник. — 1997. — № 5. — С. 5—12.
- Локтионов С. И. Противоядия // Неотложная помощь при острых отравлениях: Справочник по токсикологии / Под ред. С. Н. Голикова. — М.: Медицина, 1978. — С. 75—82.
- Локтионов С. И. Отравления ядохимикатами // Неотложная помощь при острых отравлениях: Справочник по токсикологии / Под ред. С. Н. Голикова. — М.: Медицина, 1977. — С. 189.
- Людевиг Р., Лос К. Острые отравления. — М.: Медицина, 1983. — 560 с.
- Лужников Е. А. Клиническая токсикология. — М.: Медицина, 1994. — 256 с.
- Лужников Е. А. Клиническая токсикология. — М.: Медицина, 1983. — 213 с.
- Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления. — Л.: Медицина, 1989. — 432 с.
- Лукьянова Л. Д. Антигипоксанта // Итоги науки и техники. Фармакол. химиотер. ср-ва. — М.: ВИНТИ, 1991. — Т. 27. — 196 с.
- Михайлов С. С., Щербак И. Г. Метаболиты фосфорорганических ядов. — М.: Медицина, 1983. — 112 с.
- Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. — Л.: Наука, 1970. — 280 с.
- Михов Х. Отравления у детей. — М.: Медицина, 1985. — 222 с.
- Мошкин Е. А., Лукач Л. П. Промывание желудка в терапии отравлений хлорофосом // Военно-мед. журнал. — 1973. — № 3. — С. 42—44.
- Мышкин В. А., Катаев В. А., Хайбулина З. Г. и др. Синтез производных бензидимидозола и их влияние на мембранотоксические эффекты фосфорорганических соединений // Химико-фармацевт. ж. — 1994. — № 12. — С. 26—28.
- Нацюк М. В., Михайлыч Б. С. Оказание неотложной медицинской помощи отравленным хлорированными углеводородами на догоспитальном этапе: Методич. рекомендации. — Киев: МЗ УССР, 1980. — 18 с.
- Ноздрачев А. Д. Физиология вегетативной нервной системы. — Л.: Медицина, 1983. — 296 с.
- Пестициды: Справочник / Сост. В. М. Мартыненко, С. О. Куполенько, С. Д. Володкович, В. Каспаров. — М.: Агропромиздат, 1992. — 368 с.
- Пирцхилова А. В. Динамика отсроченных реакций организма при остром отравлении хлорофосом // Азербайдж. мед. ж. — 1991. — № 1. — С. 44—48.
- Полихлорированные бифенилы и терфенилы. Гигиенические критерии окружающей среды // ВОЗ. Женева. — 1980. — № 2. — 98 с.
- Прозоровский В. Б. Изучение взаимодействия атропина, токсоголина и фосфакола // Фармакол. и токсикол. — 1984. — № 2. — С. 33—37.
- Прозоровский В. Б., Ливанов Г. А. Некоторые теоретические и клинические проблемы токсикологии фосфорорганических инсектицидов // Токсикол. вестн. — 1997. — № 3. — С. 2—10.
- Прозоровский В. Б., Савитеев Н. В. Неантихолинэстеразное действие антихолинэстеразных средств. — Л.: Медицина, 1976. — 160 с.
- Прозоровский В. Б., Скопичев В. Г. Дистантные холинергические механизмы, участвующие в патогенезе экзотического шока при отравлении фосфорорганическими ингибиторами холинэстеразы // Вестн. СПб ун-та. — 1997. — Вып. 6. — С. 40—45.
- Прозоровский В. Б., Скопичев В. Г. Морфологические изменения эритроцитов мышей и крыс при воздействии фосфорорганическими ингибиторами ХЭ // Б. Э. Б. и М. — 1993. — Т. 115, № 4. — С. 443—445.
- Прозоровский В. Б., Скопичев В. Г., Ардабьева Т. В. Морфологические изменения эритроцитов как возможная причина низкой эффективности специальной терапии при отравлении карбофосом // Морфология. — 1996. — Т. 112, № 6. — С. 60—64.
- Прозоровский В. Б., Скопичев В. Г., Петров В. В. Структурные изменения эритроцитов при отравлении фосфаколом // Б. Э. Б. и М. — 1995. — Т. 119, № 5. — С. 517—520.
- Саноцкий И. В., Улинова И. П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. — М.: Медицина, 1975. — 328 с.
- Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы. — М.: Медицина, 1987. — 400 с.
- Скок В. И., Селянко А. А., Дергач Нейрональные холинорецепторы. — М.: Наука, 1987. — 344 с.
- Сосюкин А. Е., Першин В. Н., Зцев В. В. Проявление синдрома эндогенной интоксикации при острых отравлениях карбофосом и дихлофосом // Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии: Тез. докл. 1-й Всерос. конф. токсикологов. — 1995. — Т. 4. — С. 53.
- Тез. докл. 1-й Всерос. конф. токсикологов. — М.: Медицина, 1980. — 226 с.
- Тиунов Л. А. Токсикология окиси углерода. — М.: Медицина, 1987. — 400 с.
- Троцевич В. А., Курашов О. В. Реактиваторы холинэстеразы в комплексном лечении больных с острыми отравлениями ФОИ // Врачебн. дело. — 1991. — № 3. — С. 96—99.
- Федоров Л. А. Диоксин как экологическая опасность: ретроспектива и перспективы. — М.: Наука, 1993. — 268 с.

- Чудновская И. В., Бадюгин И. С., Титова Н. Н. Клинические формы бытовых отравлений нервно-паралитическими ядами и их отдаленные последствия // Науч. тр. Казанского мед. ин-та. — Казань, 1974. — Т. 41. — С. 142—147.
- Чистякова М. В., Ершов А. Р. Симптоматология и особенности клинического течения острых пероральных интоксикаций хлорированными углеводородами // Актуальные вопросы военной медицины. — Томск, 1977. — С. 120—127.
- Abdel-Latif A. A. Calcium-mobilizing receptors? Poliphosphor-inositides and generation of second messenger // Pharmacol. Rev. — 1986. — V. 5, № 6, Pt. 2. — P. 182—203.
- Abou-Donia M. B. Involvement of cytoskeletal proteins in the mechanism of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity // Clin. Experim. Pharmacol. Physiol. — 1995. — V. 22, № 5. — P. 358—359.
- Addo E., Poon-King T. Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning // Lancet. — 1986. — V. 1. — P. 1117—1120.
- Albuquerque E. X., Despande S. S., Kowabuci F. N. et al. Multiple actions of acetylcholinesterase agents on chemosensitive synapses molecular bases for prophylaxis and treatment of organophosphate poisoning // Fund. Appl. Toxicol. — 1985. — V. 5, № 6, Pt. 2. — P. 182—203.
- Austin M. C., Kalivas P. W. The effect of cholinergic stimulation in nucleus accumbens on locomotor behavior // Brain Res. — V. 441, № 1—2. — P. 209—214.
- Ballin A., Brown E., Keren G., Zipursky A. Vitamin C-induced erythrocyte damage in premature infants // J. Pediatr. — 1988. — V. 113, № 1, Pt. 1. — P. 101—106.
- Barcoff D., Neuhaus G., Erdmann W. Zur Behandlung der schweren Paration (E-601) Vergiftungen mit den Cholinesterase-Reactivator obidoxim (Toxogonin) // Arch. Toxicol. — 1969. — Bd. 24, H. 2/3. — S. 133—146.
- Bismuth C., Hall A. (ed.). Treatment of paraquat poisoning // Paraquat poisonings: mechanism — prevention — treatment. — NY: Marcel Dekker, Inc., 1995. — P. 315—324.
- Blanc J. P., Teyssier G., Geyssant A., Luras B. Les methemoglobinemies au cours des diarrhees aiguës du nourrisson // Pediatrie. — 1983. — V. 38, № 2. — P. 87—89.
- Bocquet A., Menget A., Schirrer J., Dintroz M., Raffi A. L'intoxication aigue par l'oxyde de carbone chez l'enfant. A propos de 47 cas. // Rev. Pediatr. — 1979. — V. 15, № 8. — P. 457—466.
- Bodjarian N., Carpentier P., Boubichon D. et al. Involvement of non-muscarinic receptors in phosphoinositide signalling during soman induced seizures // Eur. J. Pharmacol. — 1995. — V. 289, № 2. — P. 291—297.
- Boers F. G., Bolusubpomenian M. K., Bremer M. J., Campbell J. C. Stimulation of muscarinic acetylcholine receptor increases synaptosomal free calcium concentration by protein kinase dependent opening of L-type calcium channels // J. Neurochem. — 1990. — V. 55, № 1. — P. 230—236.
- Crabensee B. Klinik der Paraquatvergiftungen // Pneumonologie. — 1974. — B. 150, H. 2—4. — S. 173—179.
- Davies D. B., Holub B. L. Comparative effects of organophosphorus insecticides on activities of cholinesterase, glyceralkinase and phosphatidil-inositol phosphodiesterase in rat brain microsoms // Pestic. Biochem. A. Physiol. — 1983. — V. 20, № 1. — P. 92—99.
- Dierke-Tizek U., Gloser U., Oldiges H., Hetter H. Wirkung von Organophosphaten auf Herz-ATF-asen von Ratten // Arzneimittel-Forsch. — 1984. — Bd. 36, H. 6. — S. 671—678.
- Dretchen K., Bouwels M., Raines A. Protection by phenition and calcium channels blocking agents against the toxicity of DFP // Toxicol. a. Appl. Pharmacol. — 1986. — V. 83, № 3. — P. 584—589.
- Eade N., Taussing L., Markè M. Hydrocarbonitis // Pediatrics. — 1974. — V. 54. — P. 351—356.
- Fairshier R. D., Miyada D. S., Ulich T. R. The effects of paraquat dichloride on clinical chemistry measurements // J. Anal. Toxicol. — 1986. — V. 10. — P. 162—164.
- Finnegan K. T., Calder Z., Clikkemman J. et al. Effect of L-type calcium channel antagonists on the serotonin-depleting action of NMDA in rats // Brain Res. — 1993. — V. 603, № 1. — P. 134—138.
- Fisher S., Wolf G., Keiholff G. et al. Magnesium antagonizes AMPA-induced brain damage and convulsions // Eur. J. Pharmacol. — 1993. — V. 232, № 1. — P. 121—124.
- Houslek J., Copova M., Sukova B., Bouska J. Kerosenova pneumonie // Cs. Pediatr. — 1984. — V. 39, № 1. — P. 10—14.
- Johnson M. K. Organophosphorus ester causing delayed neurotoxic effects. Mechanism of action and structure/activity studies // Arch. Toxicol. — 1975. — V. 3, № 4. — S. 259—288.
- Jovic R. C. Correlation between sings of toxicity and some biochemical changes in rats poisoned by soman // Eur. J. Pharmacol. — 1974. — V. 25, № 2. — P. 159—164.
- Karczmar A. G. Present and future of development of antiorganophosphate drugs // Fund. a Appl. Toxicol. — 1985. — V. 5, № 6. — P. 270—279.
- Klaric B., Stein G., Gerhardt W. Vergiftungen mit Halogenkohlenwasserstoffen bei Kindern unter besonderen Berücksichtigung der Behandlung mittels Austauschtransfusion oder Hämodialyse // Dtsch. Ges. Wesen. — 1972. — B. 27, H. 5. — S. 690—694.
- Lacev D. Neurologic sequelae of acute carbon monoxide intoxication // Amer. J. Dis. Child. — 1981. — V. 135, № 2. — P. 143—147.

- Lellement G., Carpentier P., Perol-Mario J. et al. Treatment impairment of the GABA-ergic function during initiation of soman induced seizures // Brain. Res. — 1993. — V. 629, № 1. — P. 239—244.
- Lhenteux P., Leduc C., Vanbinst R. Survival in case of massive paraquat ingestion // Chest. — 1995. — V. 107. — P. 279—285.
- Marandian M., Youseffian H., Saboury M., Haghiat H., Lassani M., Zaeri N. Intoxication accidentelle par ingestion de petrole chez infant: Etude clinique, radiologique, biologique et anatomopathologique. A propos de 3462 cas. // Ann. Pediatr. — 1981. — V. 28, № 8. — P. 601—609.
- Marquez Barroto P., Rivero Diaz A., Perez Rodriguez T. Intoxicacion por ingestion de kerosene: Estudio de 123 cases // Rev. cub. Pediatr. — 1987. — V. 59, № 2. — P. 265—273.
- Moulard-Codou M., Lejeune C. La pathologie de la l'enfant en rapport avec les modes de chauffage // Rev. Prat. — 1983. — V. 33, № 59. — P. 3265—3269.
- O'Neill J. Non-cholinesterase effects of anticholinesterases // A Progr. Mol and Subcell. Biol. — 1983. — V. 8. — P. 122—143.
- O'Sullivan B. Carbon monoxide poisoning in an infant exposed to kerosene heater // J. Pediatr. — 1983. — V. 103, № 2. — P. 249—251.
- Perriens J. H., Benimadho S. High dose cyclophosphamide and dexametozone in paraquat poisonings. A perspective study // Hum. Exper. Toxicol. — 1992. — V. 11. — P. 129—134.
- Poisont J., Guillois B., Murgis D., Carlhant D., Boog G., Alix D. Anemie hemolitique neonatale apres injection intra-amniotique de blue de methylene // Arch. franc. Pediatr. — 1986. — № 9. — P. 657—660.
- Pond S. M., Johnston S. C., Schoof D. D. Repeated hemoperfusion and continuous arteriovenous hemofiltration in a paraquat poisoned patient // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 1987. — V. 25. — P. 305—316.
- Richter E., Schmid S. Hexachlorbenzolgehalt im Vollblut von Kinder // Arch. Toxicol. — 1976. — B. 35, H. 2. — S. 141—147.
- Roth B., Bulla M., Lilien T., Satz A., Okonek S. Klinik und Therapie der Paraquat-Intoxication im Kindersalter // Mschr. Kinderheilk. — 1983. — B. 131, H. 7. — S. 458—463.
- Sanders N. R., Alpert H. M., Cooper J. D. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. A case report // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1985. — V. 89. — P. 734—742.
- Silbergeld E. Biolbasis risk assimil. Dioksin and related compounds. — New York, 1991. — P. 441—487.
- Sharpless S. Hypnotics and sedatives, II. Miscellaneous agents // Pharmacological basis of therapeutics / III Edition / Ed. L. Goodman, A. Gilman. — 1966. — P. 129—131.
- Stewart R. The effect of carbon monoxide on human // Ann. Rev. of Pharmacology. — 1975. — V. 15. — P. 408—424.
- Tal A., Aviram M., Bar-Ziv J., Scharf S. Residual small airways lesion after kerosene pneumonitis in early childhood // Europ. J. Pediatr. — 1984. — V. 142, № 2. — P. 117—120.
- Valero A., Golan D. Accidental organic phosphorus poisoning: the use of propranolol to counteract vagolytic effect atropine // Israel J. Med. Sci. — 1967. — V. 3, № 4. — P. 582—584.
- Wadia R., Sadagaopan C., Amin R., Sardesai H. Neurological manifestations of organophosphorus insecticide poisoning // J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiatr. — 1974. — V. 37, № 7. — P. 841—847.
- Werren M. C., Cinrud P. I. // JAMA. — 1963. — V. 184, № 4. — P. 266—268.
- Wielh J., Funder J. Treatment of bromide poisoning. Comparison of forced halogen turnover and haemodialysis // Lancet. — 1963. — V. 2, № 7303. — P. 327—329.

6. ОТРАВЛЕНИЯ ЯДАМИ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

6.1. Отравления ядовитыми растениями

Общие положения

Широко распространенное мнение о безопасности применения препаратов растительного происхождения обусловлено, в первую очередь, отсутствием программы регистрации побочных эффектов этих препаратов. Между тем сведения о возникающих отравлениях и побочных эффектах препаратов растений регистрируются токсикологическими центрами практически всех западных стран (Brent J., 1998). В 1996 г. группа экспертов ВОЗ (токсиколого-ботанической секции) зарегистрировала 4960 отравлений препаратами растительного происхождения, в том числе 365 жизнеопасных, среди 10241 представителей этих лекарственных средств. Проблема стала настолько острой, что в Шведском токсикологическом центре организована секция комитета ВОЗ, работа которой посвящена изучению этой проблемы.

Наиболее частыми патологическими состояниями были следующие:

— анафилактические реакции	35%;
— бронхоспазм	30%;
— угнетение дыхания	16%;
— галлюцинации	15%;
— гипертензия	15%;
— недостаточность кровообращения	13%;
— тромбоцитопения	10%;
— аритмия	9%.

Эти данные мы сочли необходимым привести, так как в настоящее время наблюдается повсеместное увлечение растительными препаратами как импортируемыми, так и собственного приготовления, состав которых и места сбора выяснены далеко не всегда.

Многие официальные и самостоятельно приготавливаемые препараты получают путем высушивания, экстрагирования и другими методами из различных, в том числе и из ядовитых растений. При передозировке этих препаратов могут развиваться такие же отравления, как и при поедании листьев, ягод, корней свежих растений, о чем рассказано ниже.

В настоящем разделе будут представлены основные ядовитые растения, которые, попадая в организм человека или соприкасаясь с кожей, вызывают поражения, способные привести к

острому отравлению даже со смертельным исходом.

Опасность ядовитых растений обусловлена содержанием в них биологических активных веществ (алкалоидов, гликозидов, сапонинов, эфирных масел и др.), обладающих ядовитыми свойствами. Эти вещества могут распределяться во всех органах растения равномерно или накапливаться в больших количествах только в листьях, цветах, семенах, плодах, коре, корнях и корневищах.

Степень ядовитости растения зависит от климатических условий, фаз развития: у одних растений яда больше до цветения, у других во время цветения или в период созревания плодов.

Следует иметь в виду, что опасно не только растущее или недавно сорванное ядовитое растение. Высушенное и даже подвергшееся термической обработке, оно во многих случаях тоже может вызвать отравления.

Многолетние исследования ядовитых растений, проведенные на кафедре биологии Санкт-Петербургской Педиатрической медицинской академии (С. Е. Шпилея, Н. С. Пакшина, Н. С. Абдукаева, Г. Н. Беньер), дали возможность выявить ряд специфических экологофитоценетических особенностей этой группы растений. Установлено, что острые отравления растениями имеют место во всех возрастных группах детей от 3 до 14 лет, но в особенности от 6 до 11.

Наибольшее количество случаев отравлений (83%) отмечено среди городских детей, которых в летний период вывозят за город в оздоровительные учреждения. Это связано с тем, что дети из города менее знакомы с ядовитыми растениями, чем сельские, среди которых установлено 16,7% отравлений ими.

Наши исследования показали, что отравление детей происходит как дикорастущими ядовитыми растениями, так и культурными. По частоте отравлений особенно выделяются два периода: в начале мая и в июле — августе. Именно в это время происходит максимальное накопление биологических веществ, вызывающих отравления, и увеличение контактов детей с растениями (сбор цветов, плодов и др.).

Отравление детей ядовитыми растениями происходит в результате употребления семян, плодов, листьев, корней и корневищ, которые сходны с неядовитыми. Так, иногда дети едят семена белены, похожие на семена мака, или плоды вороньего глаза, сходные с черникой. Причиной отравления могут быть и приятные на вкус корневища цикуты (веха ядовитого), а также листья болиголова, схожие с листьями петрушки, сельдерея; плоды болиголова, похожие на плоды аниса. Приведем отдельные примеры.

В Псковскую больницу поступил мальчик А 7 лет, который собирал коробочки белены вместо коробочек мака и отравился семенами. В клинику ЛПМИ 26.08.1970 г. доставлен мальчик З. 11 лет, который во время прогулки в лесу на Карельском перешейке собрал и съел плоды вороньего глаза. Из-за поздней доставки в клинику и тяжелой интоксикации мальчика спасти не удалось.

Существуют растения, которые при соприкосновении с кожей вызывают у ребенка сильные ожоги (кора волчьего лыка, млечный сок молочая, борщевик и др.). В ряде случаев отравления детей могут происходить во время длительного пребывания около цветущих растений, выделяющих в воздух ядовитые вещества; например багульник. Вдыхание запахов и пыльцы некоторых растений у детей с повышенной чувствительностью может вызвать аллергические заболевания (поллинозы).

Иногда источником отравления может быть молоко и мясо домашних животных, употребивших в пищу ядовитые растения (Гусинин И. А., 1962).

Даже в тех случаях, когда родители пострадавшего (или врачи «первого контакта») предоставляют «вещественные доказательства», определение вида растения, вызвавшего острое отравление ребенка, является сложной задачей. Более того, химический состав многих растений изучен далеко не полностью. Поэтому мы предлагаем алгоритм действий для оказания помощи больным токсикологического профиля, разработанный В. В. Афанасьевым и Ф. М. Бидер-

маном (1997). Он включает следующие мероприятия

А. Обеспечение жизненно важных функций дыхания и гемодинамики (базовая сердечно-легочная реанимация).

Б. Проведение антидотной терапии на основании клинических признаков отравления — назначение конкурентных и неконкурентных антагонистов по элементам медиаторного синдрома (см. том I). При этом следует:

- оценить степень нарушения сознания (угнетение по шкале Глазго, возбуждение по шкале Осборна);
- определить частоту пульса, дыхания, температуру тела, состояние кожных покровов, перистальтику кишечника;
- оценить специфические симптомы отравления (миоз, мидриаз, запах, исходящий от больного), цвет выделений (рвотных масс, мочи), изменение ЭКГ (интервал Q-T, комплекс QRS).

В. Прекращение дальнейшего поступления яда в организм

- при пероральном отравлении промыть желудок, ввести энтеросорбенты, поставить очистительную клизму. При промывании желудка или смывании ядов с кожи использовать воду температурой не выше 18°C;
- при кожной аппликации — обмыть пораженный участок кожи раствором антидота или водой.

Г. Проведение начальных мероприятий по инфузионной и симптоматической терапии.

Д. Сбор биосред (крови, мочи, промывных вод) для химико-токсикологического исследования. Обозначить время забора и направление исследования (анализ каких групп веществ провести в первую очередь).

Е. Направление больного в специализированные подразделения больницы (отделение гемодиализа, реанимации).

Следует отметить, что представленный алгоритм оказания помощи применим ко всем типам острых отравлений.

6.1.1. Акониит (борец) — *Aconitum excelsum* Rehb

«Если его (яд аконита) выпить с вином и медом, то вкус его совершенно неощутим...»
«Самая легкая смерть от него мгновенная...»

Феофраст (372—287 гг. до н.э.)

Многолетнее травянистое растение семейства лютиковых (Ranunculaceae). Отличительные особенности аконитов — клубневидный корень, стебель ребристый, прямостоячий, высотой до 100 см, но может достигать 200—220 см. Листья крупные, разделенные на доли ромбической формы.

Цветки собраны в соцветие в виде длинной кисти, венчики фиолетовые с наклоненным шлемом.

Отрастание побегов начинается с начала мая, цветение с середины июня до середины августа. Известно около 300 видов этого растения, все они — ядовиты.

Распространен по всей Европейской части б. СССР (в Средней Азии — близкородственные виды). Произрастает в лесах, оврагах, по берегам рек, встречается в парках, садах. Все органы растения ядовиты, в особенности клубни. В них содержатся алкалоиды аконитинового ряда: аконитин ($C_{34}H_{47}NO_{17}$) и др.

Отравление детей чаще происходит весной при поедании клубней, а у взрослых — при самолечении. Свежий клубень пахнет редькой или хреном, из-за чего ядовитое растение путают со съедобным.

Могут быть случайные отравления «чемеричной водой» — спиртовым раствором алкалоидов вератрина и аконитина, используемым в качестве «домашнего средства» борьбы с лобковыми вшами.

Механизм токсического действия заключается в усилении активности холинергической системы, с развитием генерализованной ее реакции, в кардиотоксическом действии и ганглиоблокирующем эффекте алкалоидов аконитина. Некоторые разновидности аконита (например, *Aconitum carmichaelii* Haell) содержат гликозиды, способные снижать уровень глюкозы в крови.

Токсикокинетика

Резорбция алкалоидов аконитина из ЖКТ завершается в течение 10—20 мин; алкалоиды аконитина способны проникать через неповрежденную кожу (тогда время и скорость резорбции занимает несколько часов).

LD₁₀₀ составляет 3—6 мг (1 г растения содержит в среднем от 2 до 20 мг яда), в корнях и стебле содержится от 0,3% до 2% аконитина.

Клиническая картина

Обусловлена быстро развивающимся «холинергическим синдромом» (от нескольких минут до 4 дней, — в зависимости от типа растения, среднее время экспозиции — 6 ч).

При отравлении легкой степени возникают мускариноподобные эффекты: общая слабость, головная боль, гипергидроз, тошнота и рвота, урчание и боли в животе, диарея. Зрачки сужены, возможна диплопия. Присутствует чувство жжения в пятках, пальцах рук, онемение языка, озноб. Артериальное давление умеренно снижено, пульс ритмичный, брадикардия.

Средняя степень отравления характеризуется парестезиями и большей выраженностью «холинергического синдрома». Больные отмечают желто-зеленое окрашивание предметов, дисфагию, «шершавость языка» и трудности артикуляции. Парестезии «захватывают» все тело, особенно лицо пострадавшего. Отмечается ги-



Рис. 18. Аконит (борец)

в листьях до 1% яда. Токсическое действие развивается от 1 г съеденного растения, 5 мл выпитой настойки или 2 мг принятого внутрь чистого вещества.

Аконит обладает острым жгуче-горьким вкусом, зимой в корнях растений содержится большее количество алкалоидов, чем летом.

потензия, нарушения дыхания (трудно дышать, заложена грудь и т. д.).

При тяжелых отравлениях регистрируют выраженную гипотензию, тахикардию, которые являются признаками декомпенсации гемодинамики, мидриаз, возможны миофибрилляции, свидетельствующие о скором параличе дыхательных мышц. Развивается отек легких и нарушения ритма сердца (предсердная, желудочковая тахикардия, экстрасистолы в виде пируэтов, фибрилляции предсердий и желудочков). В тяжелых случаях смерть развивается от паралича дыхания и острой недостаточности кровообращения, спустя 2—6 ч от момента приема яда. При всех степенях тяжести интоксикации не наблюдается депрессии ЦНС — больные сохраняют контакт с окружающими. У детей, при жевании частей растения, может возникать раздражение губ, языка.

Принципы лечения

1. Стабилизация состояния больного.
2. Удаление яда, проведение инфузионной терапии.
3. Назначение антидотов.
4. Симптоматическая терапия.

После мероприятий по стабилизации проводят промывание желудка и энтеросорбцию (перезеженная «кашица» из аконита может быть источником дальнейшего поступления яда). При всех степенях отравления необходимо обеспечить доступ к вене, проводить инфузионную терапию (осложнения могут возникать внезапно и быть фатальными!). В состав инфузионных сред вводят аскорбиновую кислоту (0,3 мл 5% раствора на кг массы тела), в качестве антагониста используют атропин в соответствующей возрастной дозе.

Объем инфузии должен быть умеренным. Поскольку сердечный выброс снижен как за счет ЧСС, так и за счет УО (мускариновый эффект аконитина), проводимость в ганглиях нарушена (никотиновый эффект аконитина) и повышена чувствительность терминального отдела вегетативной нервной системы, то назначение прозерина, допмина, пропранолола и других средств, вмешивающихся в деятельность холин- и адренергических систем, — опасно возможностью развития аритмий, снижением артериального давления, возникновением коллапса. Определенный эффект получен от применения гормонов — удобной формой является гидрокортизон (фирмы Upjohn), содержащий 1 г вещества в 1 мл раствора. При судорожном синдроме применяют бензодиазепины, в соответствующих возрасту дозах.

6.1.2. Багульник болотный — *Ledum pallustre* L.

Вечнозеленый кустарник до 150 см высоты принадлежит к семейству вересковых (Ericaceae). Стебли лежащие с многочисленными поднимающимися ветвями. Молодые ветки обычно зеленые, старые покрыты темно-серой корой. Листья очередные, кожистые, линейно-продолговатые, на коротких черенках, сверху темно-зеленые, снизу — рыжевато-войлочные, с мелкими железками. Цветки белые, иногда розоватые, на длинных тонких цветоножках, собраны в многоцветковые зонтики. Плод — продолговато-овальная коробочка. Семена мелкие с крыловидными выростами на концах. Цветет с мая по июль.

Распространен в северных и средних районах Европейской части России. Произрастает в сырых хвойных лесах, на болотах и торфяниках, образуя заросли.

В надземных органах в период цветения содержится особое эфирное масло с главной составной частью — багульниковой камфорой (ледолом, ледум-камфорой), обладающей одурманивающим запахом.

Отравления детей могут иметь место при вдыхании паров эфирного масла в лесу во время сбора голубики, черники в зоне произрастания багульника, а также при употреблении меда, собранного пчелами во время цветения багульника и содержащего граунотоксин. После всасывания эфирного масла, через

Лечение

Немедленное удаление ребенка из отравленной атмосферы. При необходимости — назначение успокаивающих средств (седуксен). Кожу на месте поражения обмыть теплой во-



Рис. 19. Багульник болотный

30—120 мин, наступает возбуждение, а затем паралич ЦНС.

дой, а в случае резкого раздражения — нанести мазь с анестезином и гидрокортизоном. Ребенка следует наблюдать как минимум в течение суток.

6.1.3. Безвременник осенний — *Colchicum autumnale* L. (осенний крокус)

Многолетнее растение семейства лилейных (Liliaceae) с коротким стеблем, утолщенным при основании и переходящим в луковицу. Клубнелуковицы продолговатые, до 7 см. Из луковицы ежегодно вырастает надземный побег, который несет 3—4 листа. Листья широколанцетные, длиной 25—40 см. Цветки крупные с воронковидным, лилово-розовым околоцветником. Трубка околоцветника до 25 см. Плод — яйцевидно-продолговатая коробочка. Семена темно-красные, около 2,5 мм.

Цветет в августе — сентябре. Оплодотворенная завязь остается на зиму и развивается под землей. Ранней весной развитие начинается с выноса побегов и появления листа.

Распространен в юго-западных регионах России. Произрастает на низинах и сырых лугах.

Все части растения (клубни, семена, листья, коробочки) содержат ядовитые вещества — алкалоиды колхицин, колхамин и некоторые другие. Отравление детей может быть при поедании частей растения, а осенью — семенами. Отмечены случаи отравления детей из-за употребления молока коров, поедавших безвременник.



Рис. 20. Безвременник осенний

Механизм токсического действия

Колхицин оказывает следующие виды действия:

- блокирует митотическое деление клеток в метафазе, препятствуя расхождению хромосом в телофазе;
- снижает агрегацию и адгезивные свойства тромбоцитов, вмешивается в ферментно-коагуляционный гемостаз;
- оказывает центральный — депримирующий эффект, особенно на дыхательный центр;
- повышает чувствительность терминальных отделов вегетативной нервной системы к действию катехоламинов;
- усиливает моторику ЖКТ;

Токсикокинетика

Колхицин характеризуется медленной резорбцией, C_{max} достигается спустя 1—4 ч после приема яда внутрь. Связь с белками плазмы составляет 10—20%, яд накапливается в почках, селезенке, печени, кишечнике, а также в лейкоцитах, где его можно обнаружить спустя 9 дней после приема. V_d составляет 1,8—2,0 л/кг,

Клиническая картина

В клинической картине выделяют три фазы токсического действия.

- снижает высвобождение гистамина и инсулина;
- оказывает местнораздражающее действие;
- проявляет дозозависимое гемато-, гепато-токсическое действие, понижает иммунитет.

Такая многогранность токсического действия колхицина приводит к многочисленным поражениям систем и органов, вариabельности клинической картины, в зависимости от фазы отравления (гипотензия — гипертензия; тахикардия — брадикардия), причем наиболее критическим является период интоксикации после 7—36 ч от момента приема яда.

Ae_{24} достигает 14—40% (при выведении через почки) и до 25% (при выведении через кишечник), $T_{0,5}$ находится в пределах 1,7—19,4 ч в зависимости от вида растения (Thomas A., 1989), LD_{100} составляет 0,8 мг/кг спустя 24—36 ч от момента приема яда (Bismuth C. et al., 1977).

I фаза — период ранних проявлений отравления (2—12 ч), в котором возникают симптомы

преимущественно со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, понос, боли в животе), тахикардия, боль за грудиной. При тяжелых отравлениях симптомы со стороны ЖКТ могут быть ярко выражены, развивается геморрагический гастрит, рвота с кровью и связанные с рвотой нарушения водно-электролитного равновесия; артериальное давление снижается, возникает рефлекторная брадикардия.

2 фаза — период формирования полиорганной недостаточности (24—72 ч) — наиболее опасна. Большинство смертельных исходов происходит именно в этот период (Folpini A., 1995). Доминирует геморрагический синдром, связанный с тромбоцитопенией и поражением печени. К тому же развитие интоксикации сопровождается усилением фибринолитической активности. Снижение уровня тромбоцитов ниже $20000/\text{мм}^3$ свидетельствует о необходимости интенсивной инфузионной программы для профилактики геморрагий. В крови определяют также анемию, анизоцитоз и пойкилоцитоз, лейкопению; создаются условия для развития вторичного иммунодефицита. Нарушения гемодинамики (гипотензия, коллапс, аритмии) в этой фазе являются прогностически неблагоприятными признаками интоксикации колхицином. Во второй фазе раз-

вивается гипертермия, периферическая нейропатия, нарушение функции сердечно-сосудистой, дыхательной систем и паренхиматозных органов. Жизнеспасающие аритмии и асистолия наиболее вероятны в период от 7 до 36 ч. Возникает угнетение функций костного мозга, грозящее септическими осложнениями; нередко центральные проявления токсического действия в виде делирия, и угнетения сознания вплоть до комы. Угнетая митозы в шванновских клетках, колхицин является причиной развития мышечной слабости, арефлексии, периферической сенсорной нейропатии.

3 фаза — период последствий интоксикации (7—10 дней). Новым клиническим признаком здесь является развитие алопеции. Постепенно восстанавливаются поврежденные ядом функции организма.

Таким образом, независимо от пути поступления колхицина симптомы отравления им развиваются медленно и клиническая картина отсрочена во времени, имеется фазность ее течения. Наиболее часто септические осложнения развиваются в период от 3 до 7 дней. В течение 3-го периода происходит восстановление функций систем и органов, однако при тяжелом отравлении этим ядом длительно сохраняются температурная реакция и дискразии крови

Лечение

Принципы лечения включают:

- стабилизацию состояния больного, мониторинг артериального давления и функции дыхания у тяжелых больных;
- проведение деконтаминации (промывание желудка, кишечника), гемодилюции и форсированного диуреза.

Антидотов к действию колхицина нет (хотя в экспериментах С. Putterman, проведенных в 1991 г., был показан высокий эффект моноклональных антител к колхицину). Лечение явля-

ется симптоматическим, посиндромным, однако следует помнить о кумуляции этого алкалоида и его способности угнетать митотическое деление клеток. Среди препаратов используют свежзамороженную плазму, взвесь тромбоцитов, антитромбин 3 (при развитии геморрагического синдрома, ДВС-синдрома), регидрационную терапию, применяют современные спазмолитики, антибиотики широкого спектра действия — цефоклор, цефепим, цефуоксим, имипенем и др. (см. общие главы I тома).

6.1.4. Белена черная — *Hyoscyamus niger* L.

Двулетнее растение семейства пасленовых (Solanaceae). В первый год произрастания образует прикорневую розетку листьев, а на второй год выбрасывает цветочный стебель, у основания прямостоящий, а к середине — разветвленный, 100—130 см в высоту. Корень вертикальный, слегка ветвистый, с волосками. Все растение покрыто мелкими клейкими волосками, имеющими серовато-зеленый оттенок, издает специфичный для белены неприятный запах. Листья яйцевидные или черешковые, снизу серовато-зеленые, цветки крупные, почти синие, колокольчатые. Венчик грязно-белый или желтоватый с фиолетовыми жилками.

Плод — двухгнездовая коробочка с крышечкой, расширенная к основанию, в которой может быть до 500 буро-серых семян 1,5 мм длиной, очень схожих с семенами мака. Цветет с середины июня до конца августа. Цветки развиваются постепенно, на стебле одновременно могут быть распутившиеся цветки и плоды.

Распространена по всей Европейской части России (кроме крайнего Севера), в Сибири. Произрастает на пустырях, выгонах, вдоль дорог, на полях, заброшенных пашнях.

Ядовиты все органы растения. Белена содержит алкалоиды гиосциамин, скополамин. Отравление детей происходит главным образом при по-

едании семян, которые принимают за семена мака, а также при сборе коробочек. Мы встречались со случаями отравления детей при употреблении сладких мясистых стеблевых корней весной, которые принимали за корни овощей.

Содержание алкалоидов в различных частях растения следующее:

- листья — 0,17%;
- корни — 0,08%;
- семена — 0,3%.

В молодых растениях преобладает скополамин, в старых гиосциамин.

Клиническая картина (см. главу 6, раздела Б I тома)

Симптомы отравления в виде «антихолинергического» синдрома проявляются от 10 мин до 15 часов после поедания. Возникает психомоторное возбуждение, покраснение кожи, сухость во рту, тошнота, рвота, задержка мочеиспускания, запоры, расширение зрачков с потерей реакции на свет. Пульс учащается (до 200 ударов в минуту), повышение артериального давления, головокружения, судороги, галлюцинации. У детей наблюдается угнетенное состояние, сонливость.

Лечение (см. главу 6, раздела Б I тома)

Для купирования острого психоза вводят нивалин, галантамин или аминостигмин и реланиум в возрастных дозах, после чего промывают



Рис. 21. Белена черная

желудок, проводят энтеросорбцию, назначают инфузионную терапию. При высокой температуре — холод на голову.

6.1.5. Белладонна (красавка) — *Atropa belladonna* L.

Многолетнее растение семейства пасленовых (Solanaceae). Многоголовое корневище, от которого отходит ветвистый толстый стебель с фиолетовым оттенком из-за наличия пигмента антоциана. Листья черешковые, нижние — одиночные, верхние — сидячие попарно. Цветки — одиночные, расположены в пазухах листьев, от бурого-фиолетового до грязно-пурпурового цвета. Плод — блестящая, темно-фиолетовая, почти черная ягода, похожая на вишню, черешню или смородину, с большим количеством почковидных семян. Цветет со второй половины июня до середины августа. Плоды имеют сладковато-кисловатый вкус.

Клиническая картина

При отравлении белладонной отмечается острое психомоторное возбуждение, галлюцинации, бред, сухость во рту, покраснение ко-

жи, расширение зрачков, паралич аккомодации, вызывающий временную дальность зрения.

Отмечены случаи отравления от поедания 3-х ягод. Содержит алкалоиды: атропин, скополамин и гиосциамин.

Содержание алкалоидов в красавке следующее (в %):

- в цветах — 0,4;
- в ягодах (плодах) — 0,6;
- в листьях — 0,5;
- в корнях — 0,8;
- в семенах — 0,8.

жи, расширение зрачков, паралич аккомодации, вызывающий временную дальность зрения.

Лечение

См. главу I тома: «Отравления М-холиноблокаторами».

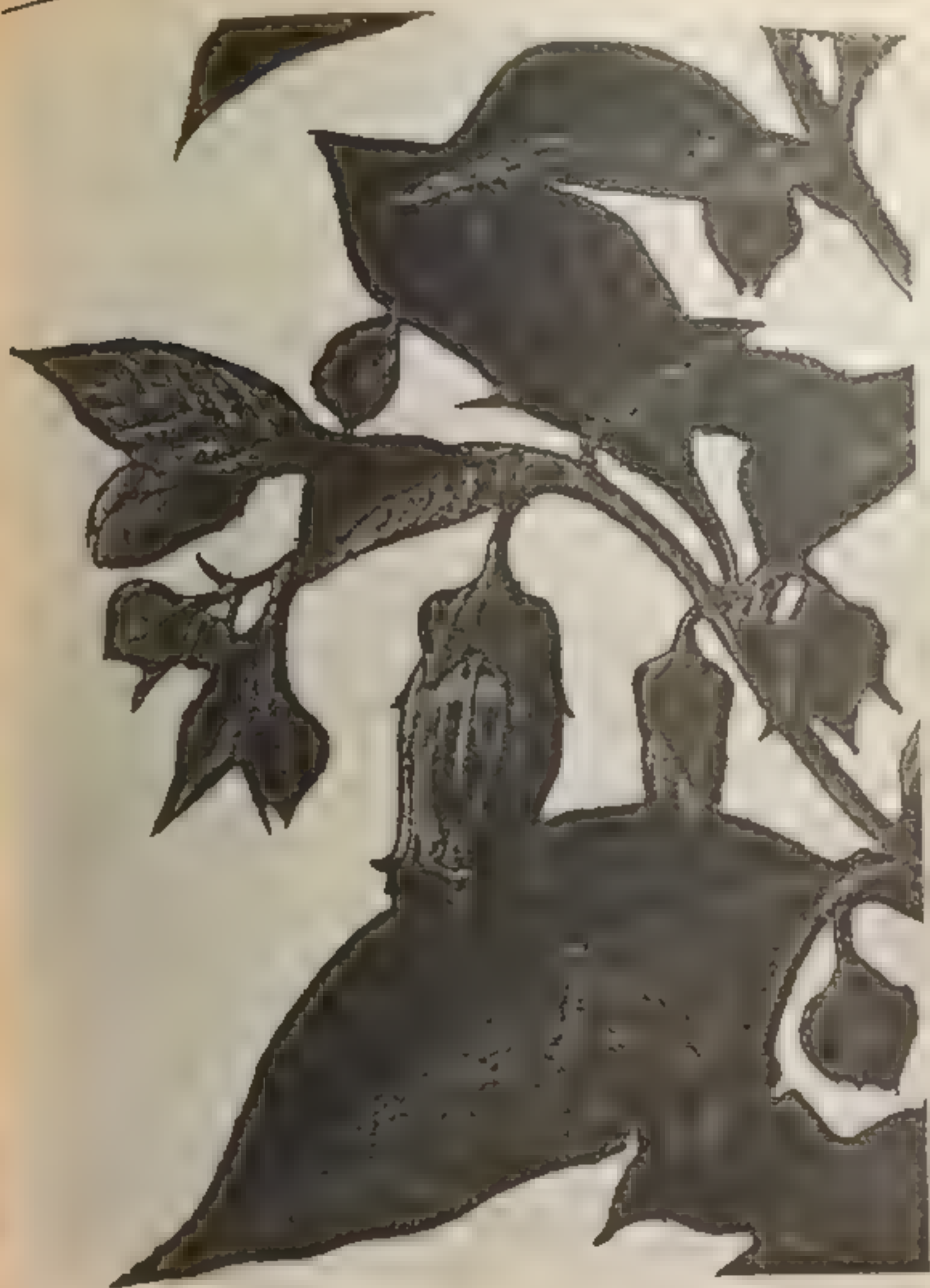


Рис. 22. Белладонна (красавка)

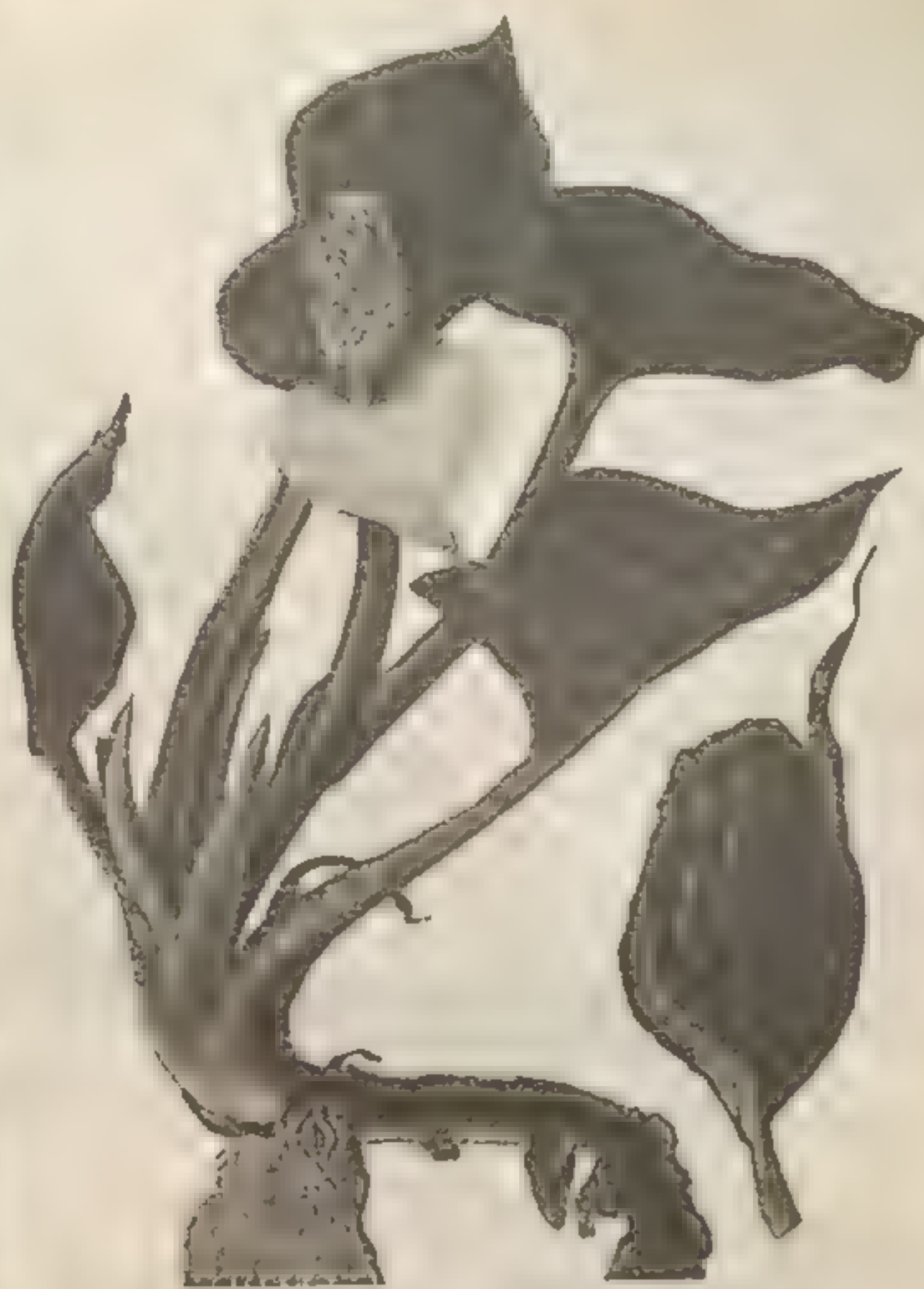


Рис. 23. Белокрыльник

6.1.6. Белокрыльник — *Calla palustris* L.

Многолетнее травянистое растение семейства ароидных (Агасеае) с толстым ползучим корневищем. Стебель достигает 50 см высоты, листья широкосердцевидные, цельнокройные, глянцевые, на длинных черешках. Цветки мелкие, собраны в короткий початок. От основания початка отходит длинный, снаружи зеленый, а внутри белый яйцевидный кроющий лист. Плоды — ярко-красные ягоды, они собраны в толстый початок. Цветет в мае — июне.

Клиническая картина

Поедание частей растения приводит к резкому раздражению слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, сопровождающемуся

Распространен в средней полосе России. Произрастает в тенистых влажных местах, около озер, среди кустарников.

Все части растения ядовиты. Они содержат сапогликозиды, которые обладают раздражающими свойствами. Кроме того, содержатся флавоноиды, слизи, органические кислоты, крахмал. Отравления происходят от поедания сочных корневищ и ягод, которые привлекают детей.

ся тошнотой, слюнотечением, рвотой, болями в животе.

Лечение

Проводится по общим правилам: промывание желудка, активированный уголь, слабительные; симптоматическое лечение.

6.1.7. Болиголов крапчатый (Омег пятнистый) — *Conium maculatum* L.

Двулетнее травянистое растение семейства зонтичных (Umbelliferae). В первый год произрастания образуется розетка прикорневых листьев, а на втором году — ветвистый стебель, достигающий 200 см в высоту. Стебель в ниж-

ней и средней частях покрыт сизым налетом, на котором хорошо выделяются красновато-буроватые пятна, с чем связано его название.

Листья черешковые, дважды-, триждыперистые, цветки белые, собраны в многочисленные

зонтики со щитовидно-метельчатыми соцветиями. Плоды — семянки, несколько сжатые с боков, широкояйцевидные. Цветение болиголова продолжается с июня до августа.

Распространен повсеместно в Европейской части России, в Западной Сибири, на Кавказе. Произрастает на лесных опушках, сырых лугах, около дорог.

Все части растения ядовиты, в особенности плоды. В них содержатся алкалоиды (до 2%), наиболее опасные из них — кониин и конгидрин. Растение издает характерный («мышинный») запах.

Случаи отравления детей связаны с поеданием стеблей вместо дудника (*Angelica*), а также с использованием зонтиков болиголова и семян вместо схожих огородных растений укропа, аниса, петрушки и др. Отмечены также случаи отравления через мясо и молоко крупного рогатого скота, поедающего растения, преимущественно весной.

Клиническая картина

Основное токсикологическое значение имеет алкалоид кониин, действующий подобно никотину (см. главу I тома), но отличающийся более выраженным курареподобным влиянием на нервно-мышечные синапсы.

Симптомы отравления проявляются в виде тошноты, рвоты, замедленных движений, речи, потери чувствительности и слабости мышц. Постепенно развивается паралич конечностей,

Лечение

Промывание желудка, введение активированного угля, солевого слабительного; очистительная клизма, форсирование диуреза. При снижении мышечного тонуса — инъекция прозерина и тиамина. Основное внимание должно



Рис. 24. Болиголов крапчатый (Омег пятнистый)

происходит нарушение аккомодации, реакции зрачков на свет, единичные клонико-тонические судороги. Смерть наступает от паралича дыхания.

быть обращено на борьбу с нарушениями дыхания: вдыхание кислорода, искусственная вентиляция легких. Больных согревают, проводят профилактику пневмонии.

6.1.8. Борщевик — *Heracleum sibiricum* L.

Двулетнее растение семейства зонтичных (*Umbelliferae*). В первый год произрастания образуется прикорневая розетка листьев, а на второй год — стебель высотой до 250 см. Листья крупные, перистолопастные — до 60 см в длину и шириной до 10 см. Цветки белые, собраны в сложные зонтики. Плоды — двусемянки.

Цветет с июля до середины августа. Распространен в Европейской части России, в Западной Сибири, на Кавказе, Крыму, Средней Азии. Произрастает на влажных лугах и лесных

Клиническая картина

Содержащийся в соке и в волосках опушенных листьев фурукумарин (бергантен) повышает

опушках. Как сорное растение встречается на пустырях, около дорог.

Во всех частях растения содержатся эфирные масла, кумарины — агнелицин, ксантотоксин и др. Обладает резким запахом.

Отравление детей происходит при соприкосновении с растением, особенно с волосками стеблей и листьев, а также при попадании сока из растения на кожу.

Борщевик применяют и как пищевое растение, однако только после кулинарной обработки.

ет чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам. В результате этого в солнечный день

при контакте с борщевиком и даже на следующие сутки могут возникать ожоги, напоминающие солнечные. При сильных ожогах могут возникать пузыри, язвы (см. стр. 272)

Лечение

Смазывание пораженных участков кожи спиртовым раствором метиленового синего, при сильном раздражении — нанесение мазей, со-

держащих гидрокортизон или другие глюкокортикоиды, анестезин.

6.1.9. Бузина черная — *Sambucus nigra* L.

Кустарник или небольшое дерево 4—10 м высотой из семейства жимолостных (Cagifoliceae). Стебель имеет мягкую белую сердцевину. Кора светло-бурая. Листья непарноперистые, супротивные. Цветки белые, собраны в щитковидные соцветия, плоды — черно-фиолетовые, ягодообразные, мякоть плода темно-красная с морщинистыми косточками.

Распространена на юго-западе и юге Европейской части РФ. Встречается в парках, садах, лиственных лесах.

Отравление детей вызывается поеданием ягод, на вид привлекательных. Токсическое действие оказывает гликозид самбунигрин, который при гидролизе отщепляет синильную кислоту.

Реакция ферментативного гидролиза самбунигрина ускоряется в щелочной среде, поэтому тяжесть клинических проявлений отравления цианидами нарастает через некоторое время, как только съеденные ягоды достигнут уровня двенадцатиперстной кишки. Также гидролиз ускоряется и при повышенной температуре. Среднее время скрытого периода составляет от 0,5 до 2 ч. Следует отметить, что малые дозы цианидов инактивируются ферментной системой роданезы, но она «медленно включается» в реакцию нейтрализации цианидов.

Помимо ягод бузины в плане отравления цианидами опасность представляют следующие продукты: горький миндаль, косточки абрикосов, персиков, яблок — содержат амигдалин,



Рис. 25. Бузина черная

соответственно 0,9—4,9 мг HCN на 1 грамм; 0,1—4,1 мг; 0,4—2,6 мг; 0,6 мг.

Токсический уровень цианидов, определяемый в крови, составляет 0,26—3,1 мг%, в моче — 0,54 мг%.

Клиническая картина

После поедания ягод у ребенка возникает раздражение слизистой оболочки ЖКТ, сопровождаемое рвотой, тошнотой, болями в животе. Параллельно развивается общая слабость, тахикардия, одышка, цианоз. При тя-

желом отравлении формируется гипотензия, нитевидный пульс, нарушение дыхания, кома — развивается тканевая гипоксия, характерная для отравлений синильной кислотой.

Лечение

У тяжелых больных необходимо обеспечить адекватную гемодинамику и дыхание. Ребенка интубируют, переводят на ИВЛ (кислородом), назначают инфузионную терапию, осу-

ществляют мониторингное наблюдение. Очень важен частый контроль уровня гемоглобина. В качестве антидотов используют натрия нитрит и тиосульфат (см. главу I тома). Их назна-

чение контролируют по уровню гемоглобина (табл. 55).

Последовательность назначения — см. «Отравление лавровишней» (стр. 265).

Промывание желудка раствором перманганата калия, назначение активированного угля, солевого слабительного, клизмы, форсированного диуреза — проводят общепринятым способом.

Таблица 55

Количество антидотов, необходимое для лечения отравлений цианидами, в зависимости от уровня гемоглобина крови

Уровень гемоглобина (г/л)	Объем (в мл/кг массы) или доза (в мг/кг массы) натрия нитрита (3% раствор для внутривенного введения)	Объем (в мл/кг массы) натрия тиосульфата (25% раствор для внутривенного введения)
8	0,22 или 6,6	1,10
10	0,27 или 8,7	1,35
12	0,33 или 10	1,65
14	0,39 или 11,6	1,95

6.1.10. Вех ядовитый (цикута) — *Cicuta virosa* L.

«...Противоядия от этого средства (сока болиголовы. — Прим. наше) нет вовсе...»
Феофраст (цит. по Гадискиной И. Д. и Толоконцеву Н. А., 1988)

«...Переступив порог храма, он пошатнулся и упал мертвым...»
Плутарх. «Демосфен»

Многолетнее растение семейства зонтичных (Umbelliferae). Стебель до 1,5 м высотой, полый. Отличительной особенностью растения является наличие толстого вертикального корневища с внутренними перегородками. На свежих срезах корневища из мякоти выступают капельки светло-желтого, темнеющего на воздухе сока, который издает запах, схожий с запахом петрушки, сладковатый на вкус. Такой же запах издают все части растения. Листья крупные, дваждырассеченные. Цветки белые, мелкие, собранные в лучевые зонтики. Плод — маленькие семянки.

Распространен по всей территории России и в странах СНГ. Произрастает во влажных местах, по берегам рек, нередко в воде. Встречается одиночно или группами.

Одно из наиболее опасных растений. Все органы растения ядовиты. Содержит сильнодействующие алкалоиды: цикутотоксин, стрихнин, ознатотоксин (цис-изомер цикутотоксина — высший спирт $C_{17}H_{22}O_2$) и пикротоксин.

Отравления детей происходят при поедании сочных, сладковатых корневищ, 0,5—3,0 г кото-

рых могут вызвать интоксикацию. Цикута была широко известна в древности как средство, «делающее смерть легкой и безболезненной...» Растение использовали для убийств, в том числе преступников. Среди таких несчастных были Сократ и Демосфен.



Рис. 26. Вех ядовитый (цикута)

Клиническая картина

Симптомы отравления проявляются очень быстро — через 5—10 мин, иногда позднее, что зависит от количества проглоченного корневища.

Сначала во рту появляется сладкий, а затем горький вкус, возникает слюнотечение, тошнота, рвота, понос; развивается общая слабость, голо-

вокругение, затруднение дыхания, повышение мышечного тонуса — то есть элементы «холинергического» синдрома, которые можно принять за начальные явления отравления ФОС. Однако при осмотре выявляется мидриаз и тахикардия. Ребенок может галлюцинировать (подобное сочетание автономных признаков всегда должно настораживать в отношении отравления цикутой или карбамазепином).

Повторная рвота (равно как и промывание желудка) может спровоцировать вторичную гипотензию. Вскоре могут присоединиться нарушение сознания и периодические клонические судороги, что и является ведущим в картине интоксикации. Голова запрокидывается назад. Больные беспокойны, пытаются вскочить с кровати, бежать, не реагируют на окружающее. При тяжелых отравлениях развиваются сильнейшие тонико-клонические судороги с пеной у рта, прикусом языка и выпячиванием глазных яблок; челюсти крепко сжаты, руки сведены. Сознание отсутствует. Развивается резкий цианоз, зрачки максимально расширены. На высоте такого приступа ребенок может погибнуть. В межприступный период отравленный остается без сознания, цианотичным. В связи с гипоксией и нарушением гемодинамики может развиваться сердечно-сосудистая слабость.

Лечение

При нарушении дыхания, коллапсе, судорожном синдроме — стабилизировать состояние больного, обеспечить вентиляцию и гемодинамику. Судороги купируют бензодиазепинами: диазепамом, детям по 0,25—0,4 мг/кг (или лоразепам по 0,05—0,01 мг/кг), взрослым по 5—10 мг через каждые 15 мин (до 30 мг), или 4—8 мг лоразепама (реланиума 20—40 мг), в вену, в разведении, медленно. При отсутствии эффекта — миорелаксанты, интубация, ИВЛ. В состав инфузионной терапии должны входить полиионные растворы, натрия гидрокарбонат.

Далее проводят промывание желудка, энтеросорбцию, клизму или иной способ очистки кишечника.

У детей, находящихся в удовлетворительном состоянии, следует немедленно вызвать рвоту

роги с пеной у рта, прикусом языка и выпячиванием глазных яблок; челюсти крепко сжаты, руки сведены. Сознание отсутствует. Развивается резкий цианоз, зрачки максимально расширены. На высоте такого приступа ребенок может погибнуть. В межприступный период отравленный остается без сознания, цианотичным. В связи с гипоксией и нарушением гемодинамики может развиваться сердечно-сосудистая слабость.

Осложнения судорожного синдрома — выраженный лактацидоз, рабдомиолиз, впоследствии — ретроградная амнезия.

В первые дни после отравления температура может повыситься до 38°C. В благоприятных случаях после окончания судорог наступает сон, через несколько часов восстанавливается сознание, хотя еще остается вялость, адинамичность.

(детям старше 5 лет — можно ввести апоморфин), а затем промыть желудок и, не извлекая зонда, ввести взвесь активированного угля, солевое слабительное; сделать очистительную клизму.

Главное внимание врача должно быть направлено на устранение судорог.

Отравленному обязательно вводят глюкозу и кортикостероиды для усиления обезвреживающей функции печени и снижения концентрации яда в крови и тканях. Переливание плазмозаменителей, а также усиление выделительной функции почек в режиме кислотного форсированного диуреза ускоряют выведение яда. Остальные мероприятия сводятся к применению средств поддерживающей терапии в зависимости от сопутствующих симптомов интоксикации.

6.1.11. Волчье лыко — *Daphne mezereum* L.

Маловетвистый кустарник из семейства ягодковых (*Thymelaeaceae*). Достигает метра высоты. Листья очередные, обратнойцевидные, ланцетные, с короткими черешками, снизу серозеленые. Цветки красновато-фиолетовые, сидячие, собраны в пучки, появляются еще до распускания листьев. Плод — овальная ярко-красная костянка, цветет с апреля до мая.

Клиническая картина

Достаточно соприкосновения с влажной корой, чтобы получить сильные ожоги; при этом появляются пузыри, язвы. При вдыхании пыли сухой коры раздражаются слизистые оболочки дыхательных путей. Тяжелое отравление чаще всего

наблюдается при употреблении ягод, которые привлекают детей. Появляется жжение во рту, слюнотечение, боли в желудке, рвота, понос, головокружение, судороги. Даже несколько съеденных ягод могут привести к смерти.

Все части растения ядовиты, но в особенности кора и плоды, которые содержат токсичное вещество — ангидрид мезереновой кислоты, а также гликозиды дафнин и кокхогнин.

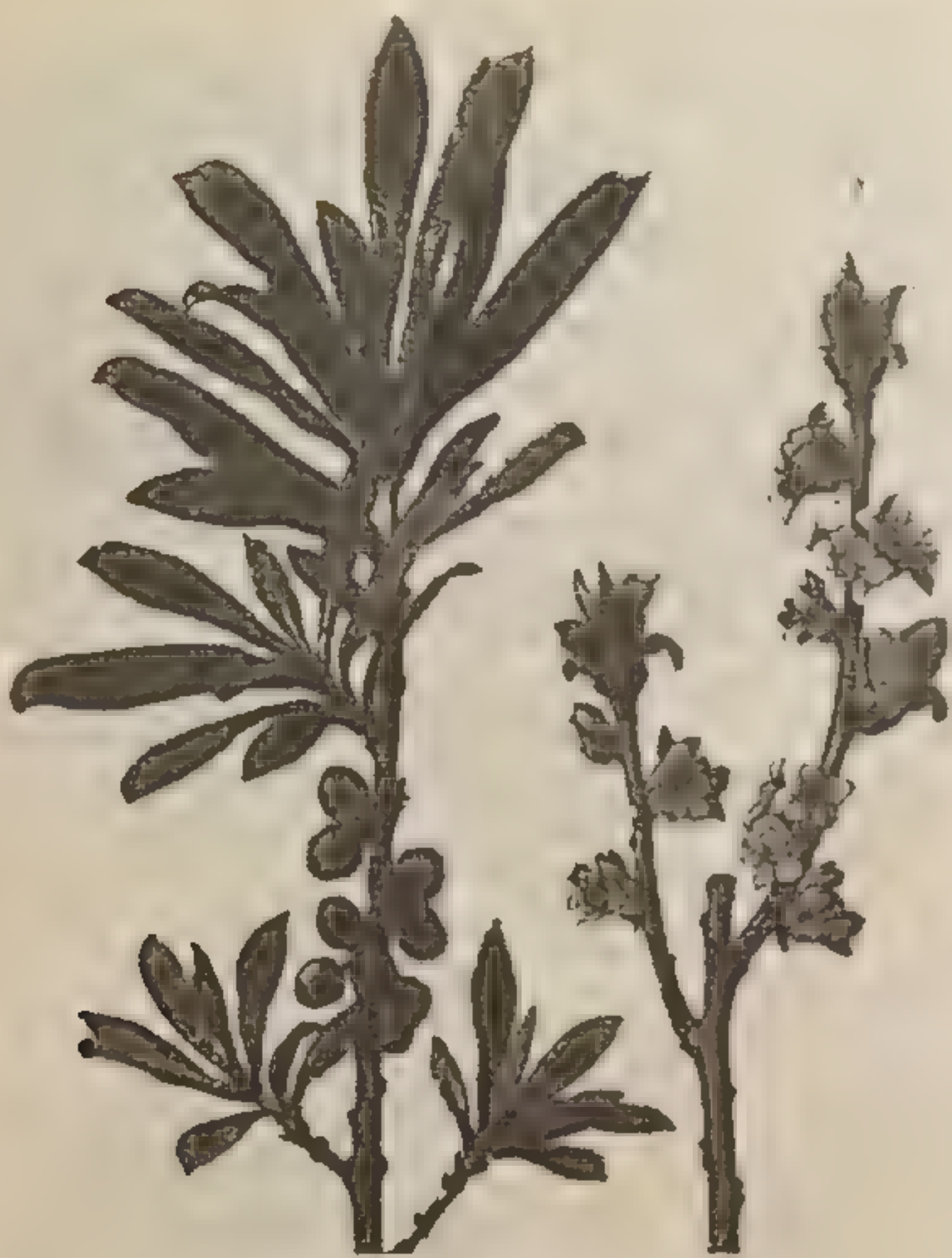


Рис. 27. Волчье лыко



Рис. 28. Вороний глаз

Лечение

Несколько раз обмывают пораженные места теплой водой, затем обтирают тампоном, смоченным 2% раствором перманганата калия. На поврежденные участки кожи наносят мази, содержащие гидрокортизон, анестезин. При по-

едании ягод производят промывание желудка, введение активированного угля, солевого слабительного. Далее проводят поддерживающую терапию, при тяжелом нарушении дыхания проводят трахеотомию, ИВЛ.

6.1.12. Вороний глаз — *Paris quadrifolia* L.

Многолетнее растение семейства лилейных (Liliaceae), с ползучим корневищем. Стебель прямой, высотой 20—40 см, на вершине которого расположена мутовка из четырех листьев. Цветок одиночный, верхушечный, зеленовато-желтый. Цветет в мае — июне. Плод — синеовато-черная ягода, похожая на крупную чернику, созревает в июле.

Распространен в центральных и северо-западных районах России, на Кавказе, в Сибири.

Клиническая картина

Сильное раздражение слизистой оболочки пищеварительного тракта, боли проведения, желудочковые extrasystoles, угнетение ЦНС. Наиболее выраженные симптомы отравления: жжение

Произрастает в сырых, еловых и смешанных лесах, по оврагам и на опушках.

Все органы растения ядовиты, но в особенности плоды (ягоды). В них содержатся гликозид паридин и сапонин паристифин. Случаи отравления отмечены во второй половине лета, когда дети по незнанию поедают плоды вороньего глаза, похожие на чернику и голубику.

во рту, боли в животе, рвота, понос, головная боль, нарушение функции почек. В тяжелых случаях — развивается кома, может наступить смерть.

Лечение

Проводится в соответствии с общими правилами. Тяжелые больные должны находиться

в кардиореанимации. Как можно скорее назначают рвотное, сочетая возникающую рвоту

с обильным питьем. Затем промывают желудок 2% раствором натрия гидрокарбоната, вводят активированный уголь, солевое слабительное.

Далее проводят поддерживающую терапию, обращая основное внимание на нарушение деятельности сердца и почек.

6.1.13. Дурман обыкновенный — *Datura stramonium*

Однолетнее растение семейства пасленовых (*Solanaceae*) высотой до 1,5 м. Стебель прямостоячий вильчато-ветвистый, голый, зеленый. Листья с удлинёнными черешками, яйцевидные, выемчато-зубчатые. Цветки значительно крупнее, чем у белены, одиночные, в развилинах стебля, издают специфический сильный запах. Венчик длиной 6—10 см, белый воронковидный. Плод — яйцевидная коробочка, величиной с плод каштана, покрыта острыми шипами. Семена почковидные, черные, сравнительно крупные, цветет с июля до октября.

Иногда может встречаться другой вид дурмана — *Datura inermis* (дурман бесшипный). Он отличается фиолетовым венчиком и коробочкой, не имеющей шипов (колючек). Все органы этого вида тоже ядовиты.

Дурман распространен в южных и западных районах России, на Кавказе, в Сибири. Произрастает вдоль дорог, на пустырях, в полях.

Все части растения ядовиты, они содержат алкалоиды скополамин и гиосциамин.



Рис. 29. Дурман обыкновенный

Клиника и лечение отравлений

Такие же, как у белены, белладонны и М-холиноблокаторов (см. том I).

6.1.14. Клещевина — *Ricinus communis* L.

Многолетнее травянистое растение (в культуре однолетнее) семейства молочайных (*Euphorbiaceae*). Стебель полый, сильноветвистый, окрашен в розовый или фиолетовый цвета. Листья крупные очередные, пальчатонадрезанные. Цветки однополые, однодомные, собраны в соцветие — кисть. Плод — шаровидная трехсеменная коробочка. Семена овальные, длиной от 5 до 30 мм с твердой оболочкой коричневого, серого цвета.

Клиническая картина

Уже через 1—2 часа после поедания семян появляется жжение и боли в животе, тошнота, рвота, понос, головная боль, понижение температуры тела ниже нормы, зрачки глаз расши-

ваются, губы и вся кожа приобретают синюшную окраску, дыхание становится частым и поверхностным. Отравление может привести к смертельному исходу.

Возделывается как масличное (получают касторовое масло) растение в южных районах России. Кроме масла и белка семена клещевины содержат токсический белок рицин (до 2—3%) и алкалоид рицинин, повреждающие функции сердца, печени и почек. Смертельной дозой для человека считается 0,02 г рицина. Тяжелые случаи отравления детей отмечены при употреблении 2—3 семян, которые схожи с семенами фасоли и бобов.

Большого необходимо согреть (грелки на руки и ноги), при нарушении общего состояния наладить инфузионную и кислородотерапию, проводить посиндромную терапию.

Лечение

Немедленно вызвать рвоту, затем промыть желудок, ввести взвесь карболена, дать солевое слабительное, поставить очистительную клизму.

6.1.15. Куколь посевной — *Agrostemma githago* L.

Однолетнее растение семейства гвоздичных (Caryophyllaceae) высотой до 30—80 см. Стебель простой или разветвленный, покрытый сероватыми волосками, корень стержневой. Листья линейные, волосистые, острые. Цветы крупные, одиночные. Лепестки венчиков темно-розовые. Плод — яйцевидная коробочка. Семена черные, угловатые, покрыты бугорками.

Распространен повсеместно, как сорняк, в яровых и озимых культурах.

Все части растения ядовиты. В них содержатся сапонины гитагин и другие, иногда их в семенах — до 6%. Отравления происходят главным образом при употреблении муки зерновых культур (ржи, пшеницы и др.), зараженных куколем. Содержание в муке 0,5% примеси куколя уже опасно для человека. Отмечены случаи отравления детей при собирании коробочек куколя и поедании семян.

Клиническая картина

При отравлении происходит раздражение слизистых оболочек ЖКТ. Отмечается слюнотечение, рвота, понос, возбуждение, сменяющееся угнетением функции центральной нервной системы. Судороги. Возможен паралич.

Лечение

Симптоматическое. Проводят общие мероприятия по детоксикации, посиндромную терапию. Специфические антидоты — неизвестны.



Рис. 30. Куколь посевной

6.1.16. Лавровишня — *Lauracerasus officinale* Roem.

Небольшое вечнозеленое дерево из семейства розоцветных (Rosaceae). Листья кожистые, сверху блестящие, продолговато-эллиптические. Цветки мелкие, с белыми лепестками, собраны в соцветие — кисть. Плод — черная костянка, слегка сладкая. Произрастает в лесах Кавказа, в Закавказье.

Клиническая картина

У ребенка возникает очень сильная головная боль, тошнота, рвота, боли в животе, удушье, одышка, расширение зрачков. Выдыхаемый воздух и рвотные массы пахнут горьким миндалем. При тяжелом отравлении — сильная одышка, гиперемия кожи и слизистых оболочек, слюнотечение, гипоксемические судоро-

ги, потеря сознания, коллапс с холодным потом, гипотермия, падение артериального давления. Смерть наступает от остановки дыхания. Вся картина интоксикации может длиться всего несколько минут (в тяжелых случаях) или продолжаться несколько часов (в более легких случаях).

Лечение

Стабилизация состояния больного и удаление яда из организма путем промывания желудка 1—5% раствором натрия тиосульфата, часть этого раствора после завершения промыв-

ания можно оставить в желудке. Для промывания можно применить также 0,1% раствор перманганата калия. Обязательно введение активированного угля (хотя он и не очень интен-

сивно связывает цианиды), солевое слабительное.

Для инактивации всосавшегося яда и образовавшегося цианида надо немедленно ввести метгемоглобинообразователи. Метгемоглобин, содержащий трехвалентное железо, способен временно связывать цианиды, отнимая их от дыхательных ферментов тканей, также содержащих трехвалентное железо. Для этой цели можно: либо дать вдохнуть амилнитрит, нанеся 3—6 капель на ватку и поднеся ее ко рту ребенка; либо ввести внутривенно медленно (в течение 5 минут) 1% раствор метиленового синего в дозе 1—2 мг/кг, т.е. 0,1—0,2 мл/кг; либо ввести внутривенно хромосмон (1% раствор метиленового синего в 25% растворе глюкозы), учитывая ту же дозу метиленового синего. В менее тяжелых случаях метиленовую синь можно ввести через рот (в той же дозе).

Для окончательного обезвреживания цианидов назначают натрия тиосульфат, который под влиянием роданезы печени образует с цианидами малотоксичное соединение — роданиды, выводимые затем почками (см. том I, гл. 9). Вводят его внутривенно в виде 10% раствора в дозе 50—100 мг/кг (Михов Х., 1985).

Х. Михов (1985) называет эффективным противоядием $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$, образующий комплексные соединения с цианидами. Вводят его внутривенно в дозе 4—9 мг/кг (т.е. 0,2—0,5 мл/кг 1,5% раствора). Вслед за ним вводят раствор глюкозы для ликвидации гипогликемии, вызываемой этим противоядием. При отсутствии перечисленных противоядий Х. Михов (1985) рекомендует использовать большие дозы витамина В₁₂, также способного связывать цианиды.

Для ускорения выведения образовавшихся комплексов с ядом следует форсировать диурез.

В случае остановки дыхания производят интубацию трахеи и ИВЛ с подачей кислорода. При падении артериального давления — вольюм-терапия и внутривенное вливание норэпинефрина, мезатона или допамина.

Такая же клиническая картина наблюдается при отравлении ядрами косточек горького миндаля, персиков, абрикосов, сливы, черешни и пр. Особенно много амигдалина содержится в косточках горького миндаля, 5—10 его ядер содержат смертельную дозу для ребенка. Лечение такое же, как и при отравлении лавровишней (и цианидами).

6.1.17. Ландыш майский — *Convallaria majalis* L.

Многолетнее травянистое растение из семейства лилейных (Liliaceae). Растение имеет длинное корневище. Листья длиной до 10—20 см, продолговато-овальные ланцетные, по два в основании цветочного стебля. Цветоносный стебель без листьев. Цветки белые, иногда розоватые, шаровидно-колокольчатые, собраны в однобокую кисть. Плод — оранжево-красная ягода.

Цветет в мае — июне. Плодоносит в августе — сентябре.

Клиническая картина

Характерна для отравления сердечными гликозидами. Головная боль, шум в ушах, рвота, понос, головокружение. Резкий аритмичный пульс,

Лечение

Промывание желудка 0,5% раствором танина; активированный уголь, солевое слабитель-

Распространен по всей европейской части России, кроме Крайнего Севера, на Кавказе, Дальнем Востоке. Произрастает в тенистых хвойных и смешанных лесах, на опушках, на заливных лугах.

Токсическое действие обусловлено наличием во всех органах растения гликозидов — конваллотоксина и конваллазида. Случаи отравления происходят при поедании плодов (ягод) ландыша, которые дети принимают за съедобные.

зрачки сужены. В тяжелых случаях — судороги, расстройство зрения, нарушение сознания, кома. Может быть даже летальный исход.

ное. При необходимости проводят специальное лечение (см. главу 1.2 II тома).

6.1.18. Лютик едкий — *Ranunculus acris* L.

Многолетнее растение семейства лютиковых (Ranunculaceae). Стебель прямой, ветвистый, до 80 см в высоту. Листья раздельные с надрезанными дольками; нижние — длинночерешковые, верхние — почти сидячие. Цветки одиночные, с зелеными чашечками и золотисто-желтыми лепестками. Плод — семянка. Цветет с мая до октября.

Распространен повсеместно по лугам, полям. Все органы содержат ядовитое вещество — протанемонин, который является продуктом гидролиза гликозида ранункулина и обладает сильным раздражающим действием на кожу.

Случаи отравления детей отмечаются при собирании цветов и растирании их в руках.



Рис. 31. Ландыш майский



Рис. 32. Лютик едкий

Клиническая картина

Дерматиты, образование язв на коже.

Лечение

Очаг поражения обмыть теплой водой, смазать спиртовым раствором метиленового синего, внутрь димедрол.

6.1.19. Молочай лозный — *Euphorbia virgata* Wet. K.

Многолетнее растение семейства молочайных (*Euphorbiaceae*). Стебель до 60—80 см в высоту, с зелеными линейно-ланцетными, заостренными листьями. Цветки невзрачные, без околоцветника, собраны в виде общего зонтика. Цветет в июне — июле. Плод — коробочка. На изломе стеблей и листьев выступает белый млечный сок.

Клиническая картина

При попадании млечного сока на кожу, слизистые оболочки рта, носа, глаз смолистое вещество вызывает *сильное раздражение, ожоги кожи*.

Лечение

Удаление яда из организма, обмывание водой пораженных участков кожи. Смазывание мазями с преднизолоном, гидрокортизоном.

Распространен по всей европейской части России, на Кавказе, в Сибири. Произрастает на лугах, среди кустарников, на полях.

В млечном соке содержится ядовитое вещество — эуфорбин — ангидрид эуфорбиновой кислоты, смола.

После приема внутрь возникают рвота, понос; в тяжелых случаях — судороги, помрачение сознания, нарушение кровообращения, дыхания.

Обильное питье (молоко, чай, настои ромашки). В тяжелых случаях инфузионная терапия.

6.1.20. Окопник — *Symphytum officinale* L.

Многолетнее травянистое растение семейства бурачниковых (Boraginaceae). Корневище с длинными толстыми, ветвящимися корнями. Стебель прямой, в верхней части ветвистый, до 100 см высоты. Листья черешковые, цельнокрайние, яйцевидные, продолговатые. Цветки собраны в поникающие зонтики фиолетового цвета. Плод сухой, распадающийся на 4 черных орешка.

Распространен в Европейской части России, на Кавказе, в Западной Сибири. Произрастает по берегам рек, сырым лугам, канавам, на обочине дорог.

В стеблях, листьях, корнях содержится алкалоид симфитоциногласин, гликоалкалоид консолидин и продукты его расщепления — консолицин, колин. Они обладают курареподобным и кардиотропным действием.

Отравление детей может быть при поедании листьев окопника, которые привлекают своей сочностью.

Клиническая картина

Протекает по типу отравлений сердечными гликозидами: тошнота, рвота, нарушения ритма сердца, коллапс.

Характерными особенностями отравления являются: брадикардия, гипотензия, гипергидроз, гиперсаливация, рвота, подергивания мышц (симптом шипка — положительный), судороги, нарушение сознания при длительном времени действия, паралич дыхания. Зрачок сужен!

Дифференциальная диагностика

Отравление ФОС, инфекции, судорожный синдром другой этиологии.

Лабораторная, инструментальная и химико-токсикологическая диагностика

Включает клинический анализ крови, мочи, контроль ЭКГ, определение активности холинэстеразы.

Лечение

1. Обеспечить жизненно важные функции: дыхание и гемодинамику (провести базовую сердечно-легочную реанимацию).

2. При брадикардии: атропин по 1 мг внутривенно, до нормализации ЧСС, прозерин при развитии паралича мышц.

При артериальной гипотензии: преднизолон по 30—90 мг внутривенно.

3. Провести промывание желудка, назначить энтеросорбенты.

4. Провести инфузионную терапию, объемом 4—5 л с включением реополиглюкина 400,0 мл и кристаллоидных растворов, внутривенно капельно.

Мониторное наблюдение

ЭКГ, контроль гемодинамики.

6.1.21. Олеандр — *Nerium oleander* L.

Вечнозеленый кустарник семейства кутровых (Aposynaceae). Стебель со светло-серой

корой, 3—4 метра в высоту. Листья ланцетовидные, острые кожистые, расположены



Рис. 33. Окопник

Транспортировка больного в горизонтальном положении!

мутовками. Цветки розовые и белые до 50 мм в диаметре, собраны в шитковидные полузонтики. Плод из двух листовок, раскрывающихся по шву. Семена опушенные. Снабжены летучками. Цветет с июня до сентября.

Культивируется на Черноморском побережье Кавказа, в Крыму. Нередко выращивается как комнатное растение.

Все органы растения, особенно семена, ядовиты. В них содержатся гликозиды, в основном олеандрин. Случаи отравления детей происходят от поедания олеандра. Отмечены также случаи отравления водой, в которую попали листья олеандра.

Картина интоксикации аналогична отравлению гликозидами наперстянки или строфанта (см. главу 1.2. II тома).

Лечение

Удаление яда из пищеварительного тракта, применение антидотов (унитиол, трилон Б и др.), инфузионная терапия, симптоматические средства (см. том II, гл. 1.2.).

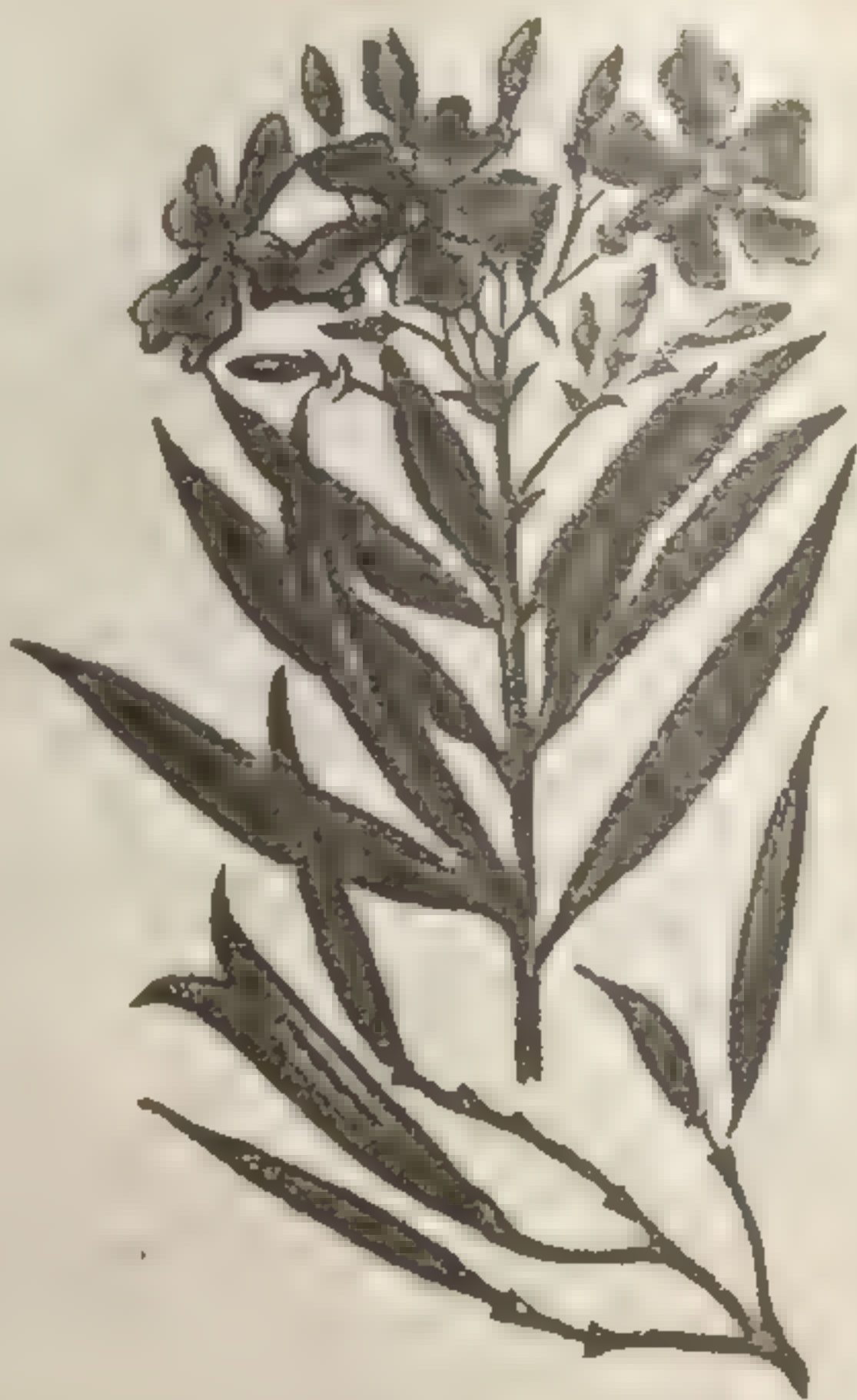


Рис. 34. Олеандр

6.1.22. Паслен сладко-горький — *Solanum dulcomara* L.

Многолетний лазающий полукустарник семейства пасленовых (Solanaceae). Стебель ветвистый до 3 м длины. Листья черешковые, яйцевидные, продолговатые. Цветки фиолетовые, собраны в полузонтик. Плод — продолговатая красная ягода. Цветет с мая до сентября.

Распространен в Европейской части России, Крыму, на Кавказе, на юге Сибири, в Казах-

стане. Растет на сырых местах, по берегам рек, озер, между кустарниками.

В растении содержится глюкоалкалоид соланин. Кроме того, в молодых стеблях, ягодах и в листьях содержится гликозид дульхамарин, который по своему действию сходен с атропином.

Отравление детей происходит при поедании плодов (ягод) паслена.

Клиническая картина

Симптомы отравления сладко-горьким пасленом сходны с отравлениями беленой и белла-

донной: расширение зрачков, атаксия, аритмия, рвота, понос — проявляются быстро.

Лечение

Такое же, как при отравлении беленой и М-холинолитиками (см. I том).

6.1.23. Скополия карниольская — *Scopolia carniolica* Josc.

Многолетнее травянистое растение семейства пасленовых (Solanaceae). Стебель двояко-, трояковильчато-ветвистый, высотой 80—90 см. Корневище горизонтальное. Листья крупные обратнойцевидные светло-зеленые. Цветки одиночные расположены в развилках стебля. Венчик колокольчатый, снару-

жи темно-лиловый или буро-красный, внутри — желтоватый. Плод — двухгнездная коробочка.

Распространен в южной части России, на Северном Кавказе.

Содержит алкалоиды скополамин и гиосциамин.

Клиника и лечение

Такие же как при отравлениях беленой, белладонной и М-холиноблокаторами (см. I том).

6.1.24. Чемерица лобеля — *Veratrum lobelianum* Bernh.

Многолетнее травянистое растение семейства лилейных (Liliaceae). Стебель 80—150 см высоты, прямой с многочисленными листьями. Листья очередные, крупные; нижние — округло-овальные до 10 см в длину, верхние сужаются до ланцетных. Жилки в листьях расположены дуговидно. Корневище короткое, мясистое, темно-бурое. Цветки многочисленные, желтовато-зеленые, на коротких, где-то опушенных цветоножках, собраны в пирамидальную метелку. Плоды — сухие, яйцевидной формы. Коробочка около

2,5 мм в длину. Цветет в июне и до начала августа.

Распространена в европейской части России, Сибири, горах Кавказа. Произрастает на сырых лугах, по берегам рек, опушках леса.

Во всех органах растения содержатся ядовитые алкалоиды: протовератрин, иервин и др.

Случаи отравления детей связаны с поеданием сочных листьев чемерицы, а также с приемом «чемеричной воды», применяемой для выведения лобковых вшей

Клиническая картина

Характерными особенностями отравления являются: гликозидоподобное действие на фоне выраженного холинергического синдрома (брадикардия, гипотензия, гипергидроз, гиперсаливация, неукротимая рвота, нарушение

сознания при длительном времени действия, см. том I) с мидриазом. При отравлении ярко выраженные ортостатические явления. Транспортировка больного в горизонтальном положении!

Дифференциальная диагностика

Отравление другими кардиотоксическими средствами (хинидином, хинином, колхици-

ном, ганглиоблокаторами, бета-адреноблокаторами).

Лабораторная, инструментальная и химико-токсикологическая диагностика

Включает клинический анализ крови, мочи, контроль ЭКГ, оценку функции печени, химико-

токсикологическое исследование мочи на алкалоиды вератрина.

Лечение

1. Обеспечить жизненно важные функции, дыхание и гемодинамику (провести базовую сердечно-легочную реанимацию).

2. При брадикардии: атропин по 1 мг внутривенно, до нормализации ЧСС. При артериальной гипотензии: преднизолон по 30—90 мг внутривенно.

3. Провести промывание желудка, назначить энтеросорбенты.

4. Провести инфузионную терапию с включением в ее состав реополиглюкина, глюкокортикоидных гормонов и кристаллоидных растворов, внутривенно, капельно

Мониторное наблюдение

ЭКГ, контроль гемодинамики.

6.1.25. Щавель кислый — *Rumex acetosa* L.

Многолетнее травянистое растение семейства гречишных (Polygonaceae). Корень короткий, ветвистый, от которого отходят ветвистые стебли красноватого цвета. Листья копьевидные, стреловидные. Цветки мелкие с зелеными и красноватыми околоцветниками, собраны в разреженные метелки.

Распространен почти повсеместно в лесной и лесостепной зонах России. Произрастает

на полях, лугах, выгонах, разводится на огородах.

Содержит много щавелевокислого калия (до 8% от сухого веса), свободную щавелевую кислоту.

Случаи отравления детей наблюдаются при поедании листьев, которые привлекают своим вкусом.

Клиническая картина

Похожа на отравление небольшими количествами щавелевой кислоты (см. главу 3.1.). У ребенка возникает раздражение желудка, может

нарушиться сердечная деятельность. Употребление больших количеств щавеля может привести к развитию олигурии.

Такие же симптомы отравления отмечаются при употреблении листьев кислицы (*Oxoclis acetella*).

Лечение

Обильное щелочное питье. Рекомендуется назначение внутрь специфических антидотов калия (глюконат кальция, лактат кальция, карбонат кальция, хлористый кальций), а также некипяченое молоко. Все эти средства приводят к образованию нерастворимого щавелевокислого кальция, что препятствует всасыванию щавелевой кислоты.

Мы привели сведения о наиболее ядовитых растениях, с которыми связаны случаи отравления детей. Но есть группы растений, которые хоть и редко, но могут также стать источником отравлений.

К ним, например, относятся ветреница, чистотел, крушина. Даже такие распространенные декоративные растения, как ноготки (календула), нарцисс могут вызывать симптомы отравления — слабость, рвоту, судороги и др. В таких случаях проводят посиндромную терапию.



Рис. 35. Шавель кислый

Поллинозы

Кроме ядовитых растений, о которых шла речь выше, есть группа растений, вызывающих аллергические реакции, получившие название поллинозов.

Они появляются при естественном контакте с аллергенами, находящимися в окружающей среде, главным образом с пылью растений. Поражаются преимущественно дыхательные пути, конъюнктивальные оболочки, нервная и пищеварительная системы, кожа.

Нашими работами (Н. С. Абдукаева) выделены три основные группы растений, пыльца которых (активная часть — белки и гликопротеиды пыльцевых зерен) вызывает аллергию. Первая группа — дуб, ясень, береза, то-

поль, клен, орешник, ольха. Пик вызываемых ими поллинозов — весной. Вторая группа — дикорастущие злаки: мятлик, пырей, костер, ежа сборная, лисохвост, а также культурные злаки: рожь, кукуруза. Пик заболеваемости — весенне-летний. Третья группа — сорные растения: полынь, лебеда и др. Пыльца этих растений обладает наиболее высокой аллергической активностью.

Следует отметить, что распространенность заболеваний городских детей выше, чем сельских, с преимущественным поражением детей школьного возраста. Сельские жители страдают поллинозами меньше.

Клиническая картина заболевания

Действие аллергенов (пыльцы) проявляется в виде рино-конъюнктивита, бронхиальной астмы, крапивницы.

Лечение

Рекомендуется направлять таких больных в аллергологические кабинеты для проведения этиотропного лечения. Наиболее эффективным методом этиотропной терапии поллинозов является специфическая гипосенсибилизация, про-

водимая путем инъекционного введения возрастающих доз водно-солевых экстрактов тех видов пыльцы, которые вызывают поллиноз у данного ребенка.

Личное наблюдение отравления борщевиком

Механизм действия токсических веществ, содержащихся в цветах и листьях борщевика, достаточно хорошо описан в соответствующих руководствах (Дикорастущие растения..., 1994). В то же время сведения о клинической картине при отравлениях этим растением у детей в отечественной литературе ограничены.

Группа детей (6) в возрасте от 6 до 13 лет (3 девочки и 3 мальчика) поступила одновременно в педиатрическое отделение областной больницы гор. Всеволодска в июле 1994 г. с выраженными поражениями кожных покровов туловища, верхних и нижних конечностей.

Из анамнеза следует, что дети, играя, нанесли друг другу многочисленные удары стеблями борщевика, растущего по канавам и оврагам населенного пункта. Погодные условия в этот период: солнечно, температура воздуха 20—23°C. Дети поступили в больницу приблизительно через 3 часа (к вечеру), с жалобами на появление крупных зудящих волдырей на теле и конечностях, плохое самочувствие, вялость и слабость.

При осмотре состояние среднетяжелое, дети вялые и адинамичные. Артериальное давление снижено (максимальное и минимальное соответственно ниже 90 и 60 мм рт. ст.). Сухожильные рефлексы снижены. На коже туловища,

конечностей и лица волдыри и пятнисто-уртикарные элементы размером до 2х2 см, располагающиеся в линейном направлении. Пальпация этих участков кожи резко болезненная. Дермографизм красноты, стойкий. Обратное развитие этих элементов происходило в течение 5—7 дней. К концу этого срока элементы редуцировались и покрывались корочками, под которыми происходила эпителизация. Полностью обратное развитие заканчивалось в течение 2-х недель. На месте волдырей оставались ограниченные дистрофические изменения кожи. Со стороны внутренних органов и систем патологии не отмечено.

В анализах крови: повышенная СОЭ до 20—30 мм/час, эозинофилия 8—12%, лейкоцитоз $14—16 \times 10^6$ в мкл.

Биохимический анализ крови показал умеренное увеличение альфа₁-, альфа₂- и бета-глобулинов; глюкоза 4,3—5,2 ммоль/л.

Лактатдегидрогеназа 420 ед. (норма до 200), альфа-гидроксибутиратдегидрогеназа 100 (норма 80—100), сорбитдегидрогеназа 0,2 (норма 0), малатдегидрогеназа 22 ед. (норма до 10). Приведенные данные ферментного анализа свидетельствовали о повышенной проницаемости клеточных, в частности, гепатоцеллюлярных мембран.

Общие симптомы интоксикации и острые симптомы поражения кожных покровов наблюдались в среднем 3—4 дня, в дальнейшем состояние детей быстро улучшилось на фоне проводимой терапии. Дольше (до 14 дней) происходили регенеративные процессы в коже.

Все дети выписаны в удовлетворительном состоянии на 12—14 сутки после поступления в стационар.

Лечение

Инфузионная терапия, включающая 10% раствор глюкозы, реополиглюкин, витамин С, АТФ, кокарбоксилазу, в течение первых 2-х дней на фоне парентеральной десенсибилизирующей терапии (супрастин, тавегил). В дальнейшем десенсибилизирующая терапия продолжена до 7 дней. Местное лечение мазями с анестезином, витаминами А и Д. При появлении эрозий — примочки, жидкие мази и болтушки.

... ольха. Пья в
весной. Второе
... мятлики, паде
вост, а также
... руза. Пик заб
... ий. Третья группа
... льбеда и др.
... дает наиболее вы
... остью.
... что распро
... ских детей вы
... твенным пора
... а. Сельские жит
... ньше.

... тивита, бронхит

... екционного в
... солевых экстра
... вызывают под

6.2. Отравление ядовитыми грибами

Общие положения

При идентификации грибов или растений врачи встречаются с трудностями в их правильном обозначении, в связи с чем даже в медицинских документах грибы-токсиканты часто обозначаются бытовыми названиями («поганки», «свинушки», «сыроежки» и т.д.), причем это явление распространено во многих странах (М. Linquist, 1998, личное сообщение). То же замечание относится и к ядам растений, диагноз отравления которыми зачастую звучит как «отравление растениями». В Англии и Ирландии выпущен специальный CD-ROM — иллюстрированный справочник «Ядовитые грибы Англии» и «Ядовитые растения».

По данным югославских токсикологов, частота острых химических травм у детей составляет 0,3% от всех госпитализаций. Приблизительно 1/10 часть всех отравлений приходится на долю грибов (Lasarevle, Vranjes, 1977). По сведениям, приведенным Х. Миховым (1985), отравления грибами составляют примерно 20% всех пищевых отравлений детей в возрасте от 2-х до 16-ти лет. Причиной отравления могут быть грибы многих видов, как собственно ядовитые, так и условно-ядовитые. Заболевания после их потребления возникают в результате неумелой или неполной кулинарной обработки. Возможны отравления и вполне съедобными грибами, поскольку в старых плодовых телах находятся продукты разложения белков, вредные для человека. Кроме того, в них нередко приживаются насекомые и черви, которые выделяют ядовитые вещества. Естественно, что у детей с их более высокой ранимостью и низкой сопротивляемостью, вероятность отравления условно ядовитыми грибами выше, чем у взрослых. По материалам В. Г. Алексеева (1993), из 212 наблюдавшихся им отравлений грибами 135 пришлось на долю свинушек и горькушек, 25 — сморчков и строчков, 12 — ложных опят,

5 — бледной поганки и в 3-х случаях причиной отравления были пантерные мухоморы.

Диагностика отравлений грибами основывается преимущественно на клинических и анамнестических данных. Морфологический анализ требует высокого профессионализма и осуществляется лишь в специализированных лабораториях. Применение радио-иммунного исследования и ВЖХ тоже доступно не всем учреждениям.

Общепринятой является посиндромная классификация, поскольку разделение острых отравлений грибами по их видам нерационально. Во-первых, различные виды грибов могут вызвать сходную клиническую картину, во-вторых, один и тот же вид грибов может явиться причиной развития различных синдромов. Кроме того, отравления грибами в большинстве своем являются случайными, пострадавшие уверены, что употребляли в пищу съедобные грибы, поэтому не могут указать конкретный вид грибов, вызвавших отравление. Выделяют синдромы с коротким латентным периодом, когда симптомы проявляются в течение первых трех часов, и с длительным латентным периодом с развитием клинической картины через 6—12 часов, а иногда и спустя несколько дней (Могош Г., 1989). Важно, что в одном и том же случае употребления в пищу грибов у разных людей возможно развитие синдромов и с коротким, и с длительным скрытым периодом, причем последние являются наиболее опасными. Об этом надо обязательно помнить при групповых (семейных) отравлениях.

К синдромам с коротким латентным периодом относятся мускариновый, атропиновый, галлюцинаторный, коприновый и синдром гастроэнтерита. С длительным скрытым периодом протекают фаллоидный, гиромитровый и орелановый синдромы.

6.2.1. Фаллоидный синдром

Синдром характеризуется поражением печени и может развиваться при отравлении грибами

различных видов: *Amanita phalloides* (бледная поганка), *Amanita bisporigera*, *Amanita verna*

(поганковый мухомор), *Amanita virosa* (вонючий мухомор), *Galerina marginata*, *G. autumnalis*, *Lepiota subincarnata* и др.

Грибы данной группы встречаются в лесах, чаще хвойных, с июля по октябрь. Шляпка поганковидного, или зеленого, мухомора вначале имеет вид колокола, затем слегка выпуклая, почти плоская, зеленоватого или оливкового цвета. Бледные поганки известны как белые, желтые и зеленые, соответственно цвету их шляпок. Пластинки всех грибов белого цвета. Ножка также белая блестящая, у основания с булабовидным утолщением, в верхней части ножки имеется характерное для всех этих грибов бахромчатое кольцо. Особенно опасны мо-

лодые экземпляры, которые иногда ошибочно принимают за шампиньоны (см. рис. 36, 37, 38)

Грибы содержат три группы токсинов, представленных циклопептидами из 7—8 аминокислот: фаллотоксины (фаллоидин, фаллоин, профаллин, фаллизин и др.), аматоксины (α , β , γ , δ — аманитины, аманин и др.), виротоксины. Всего насчитывают до 20 токсичных циклопептидов. Наиболее ядовитыми являются грибы класса *Amanita*, в частности бледная поганка может содержать 0,1—1 мг фаллоидина, 0,08 мг α -аманитина, 0,05 мг β -аманитина на 1 г сырого веса. Летальная доза аманитина составляет 0,1 мг/кг веса (Korpeľ S., 1993).



Рис. 36. *Amanita phalloides*



Рис. 37. *Amanita virosa*

Патогенез отравления

Фаллотоксины вызывают поражение мембраны гепатоцитов и клеточных органелл, аманитины поражают ядро печеночной клетки за счет специфического ингибирования РНК-полимеразы (нуклеоплазматической ДНК-зависимой РНК-полимеразы-2), ключевого фермента, полимеризующего рибонуклеотиды в молекулу РНК в последовательность, комплиментарную кодирующей цепи гена (т.е. дезоксирибонуклеотидам в молекуле ДНК). В результате нарушается образование первичного транскрипта РНК. мРНК осуществляет свои функции в синтезе регуляторных и структурных белков. Чувствительность РНК-полимеразы-2 к действию альфа-аманитина очень высокая и составляет $2 \cdot 10^{-8}$ ммоль/л (Марри Р. и др., 1993). Поэтому любые изменения, затрагивающие синтез РНК, немедленно отражаются на уровне синтеза белка и приводят к различным метаболическим сдвигам; ингибирование синтеза фермента пер-

воначально сопровождается резким снижением способности тканей к регенерации и затем гибелью тех из них, где происходит наибольшая потеря активности этого фермента.

Особенно страдают клетки печени (аманитины резко угнетают их способность к регенерации), также возникает кишечный токсикоз в форме гастроэнтерита и повреждение тканей органов с высоким тропизмом к действию циклопептидов (почек, сердца, поджелудочной железы).

Интересно отметить, что первично, при отравлении аманитинами, поражаются «зоны», в которых высока регуляторная роль эндогенной пептидергической трансмиссии. Как указано выше, поражающим фактором «бледной поганки» является аманитин и другие вещества, относящиеся к классу циклических пептидов. Пока здесь много неясного, однако последние исследования, посвященные поиску непептидных антагонистов

некоторых олигопептидов, — холецистокинина (Evens B. et al., 1986), нейротензина (Steinberg R et al., 1994), представителей семейства тахикинов (Hokfelt T. et al., 1994) являются обнадеживающими в плане разработки антагонистов циклопептидов.

Несмотря на тотальность поражения всех паренхиматозных органов, сердца и кишечника, при отравлении грибами этой группы наиболее сильно страдает печень. Ее поражение начинается с токсического гепатита, быстро переходит в жировую дистрофию и заканчивается острым некрозом.

Опасность представляют как жареные, так и вареные грибы, поскольку содержащиеся в них токсины термостабильны, устойчивы к высушиванию, что представляет особую опасность, поскольку в сушеном виде отличить многие виды грибов практически невозможно. Особенно чувствительны лица, страдающие заболеваниями печени. Эффект токсинов пропорционален интенсивности обменных процессов, поэтому дети отличаются крайне низкой выносливостью к отравлениям. Фаллоидины выделяются с молоком в течение латентного периода отравления, что может послужить причиной возникновения интоксикации у грудных детей.

Вместе с тем есть сообщения о рождении здоровых детей, матери которых отравились *Amanita phalloides* (Hubanova A., 1998).

Все фаллоидины устойчивы к протеолитическим ферментам желудочно-кишечного тракта, быстро всасываются в кровь, распространя-

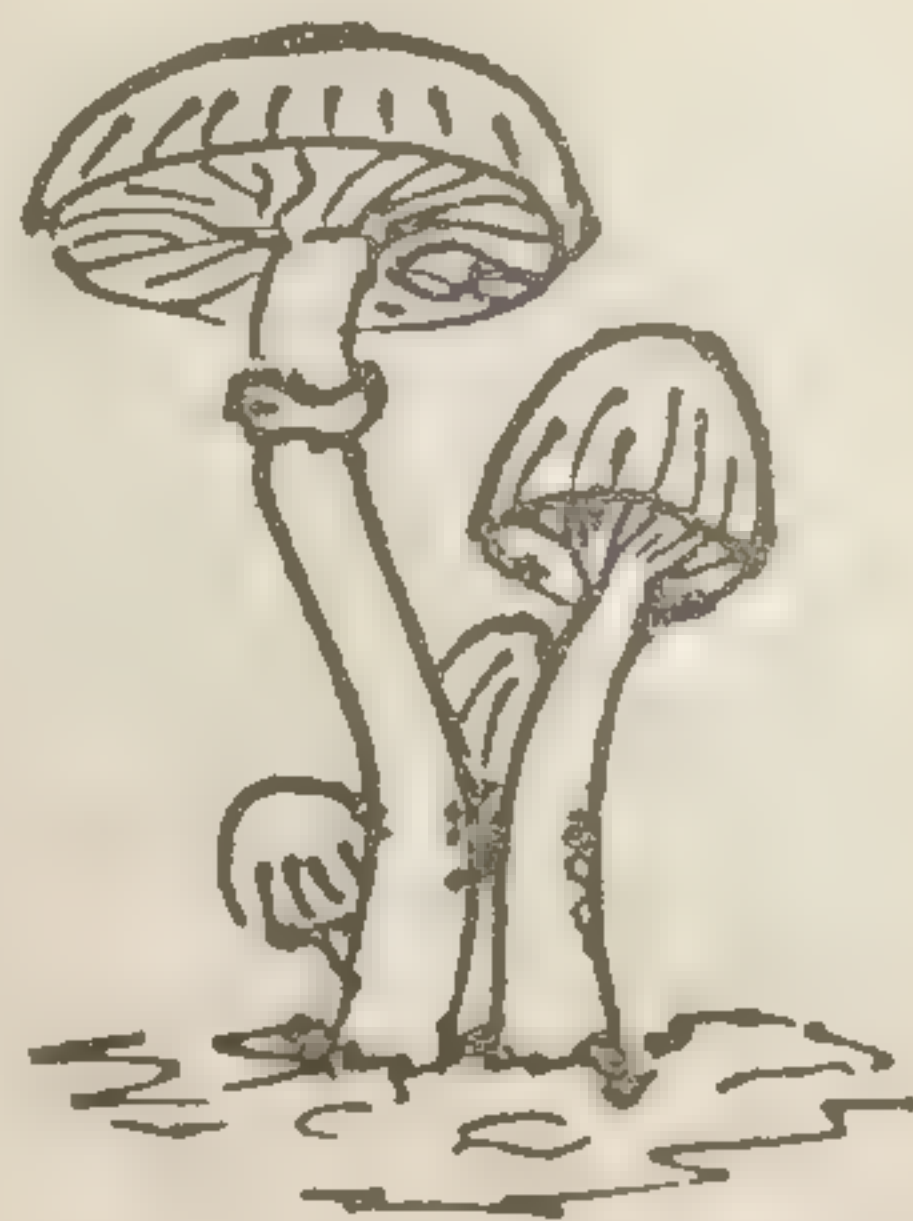


Рис. 38. *Galerina autumnalis*

ясь по всему организму и частично связываясь с белками плазмы. Множественность токсинов определяет многостадийность и волнообразность течения заболевания с поражением почти всех органов и систем.

Особая коварность грибов данной группы состоит в том, как указывалось выше, что от момента их употребления в пищу до возникновения первых симптомов отравления проходит значительный латентный период — от 6 до 24 (у детей обычно до 12) часов, во время которого отравившиеся, как правило, не предъявляют никаких жалоб.

Клиническая картина

Острый период заболевания протекает в две стадии. Первая стадия — токсигенная — начинается с явлений гастроэнтерита, что проявляется болями в животе, рвотой и поносом различной выраженности. В наиболее тяжелых случаях понос усиливается, принимая холероподобный характер: частота до 20—30 раз в сутки, вид «рисового отвара», нередко с кровью. Эти явления протекают на фоне субфебрильной температуры и сопровождаются слабостью, олигурией, начальными симптомами поражения печени, что диагностируется по увеличению ее размеров и появлению соответствующих положительных лабораторных проб. В легких случаях после исчезновения наиболее грозных явлений симптомы подвергаются обратному развитию, оставляя после себя длительную гепатопатию.

Массивная потеря жидкости и электролитов уже в течение первых суток болезни имеет следствием значительное снижение содержания калия, натрия и хлоридов в крови. Объем

крови уменьшается, происходит ее сгущение. Перечисленные расстройства в сочетании с прямым действием токсинов на сосудодвигательный центр, мышцу сердца и сосуды может приводить к возникновению типичного циркуляторного коллапса, который в тяжелых случаях становится причиной смерти. У некоторых детей интоксикация протекает с преимущественным поражением центральной нервной системы. Первоначальная вялость сменяется возбуждением, судорогами, а затем сопором и комой. В этих случаях смерть наступает обычно на 2-е сутки. При выздоровлении длительно сохраняются явления токсического гепатита и нефропатии с недостаточностью функции почек; рекомендуется определение активности печеночных ферментов, протромбинового показателя (Woblewska B., Ziolkowska-Stupezynska H., 1977).

Второй стадии — соматогенной — тяжелого поражения может предшествовать 1—2-днев-

ный период мнимого улучшения, во время которого явления энтероколита стихают. При тяжелых отравлениях вторая стадия начинается без светлого промежутка, печень еще больше увеличивается и становится болезненной при пальпации, нарушается пигментный обмен, появляется желтуха. В крови регистрируют очень высокий уровень билирубина, высокую активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы. Вместе с тем в крови резко снижается активность факторов свертывающей системы крови. Развивается геморрагический синдром. В большинстве случаев страдает функция почек. В тяжелых случаях развивается печеночная кома. В.И. Локай с соавт. (1973) подчеркивают возможность возникновения у отравленных и острой надпочечниковой недостаточности. Смерть

происходит от угнетения дыхательного центра, остановки сердца или развития синдрома ДВС.

У больных, переживших острую стадию дистрофии печени, функция ее восстанавливается после продолжительного периода реконвалесценции.

В детском возрасте часты тяжелые и молниеносные формы отравления. Однако необходимо иметь в виду, что легкие формы часто остаются нераспознанными и расцениваются как безобидные пищевые отравления. Причиной этого является недостаточное внимание к состоянию печени — не производятся пробы, контролирующие ее функцию, хотя эти данные имеют исключительно важное значение для ранней диагностики такого рода отравлений.

Дифференциальный диагноз

Отравления гепатотоксическими грибами в повседневной практике представляет значительные трудности. Чаще всего отравление путают с банальной пищевой интоксикацией, гастроэнтеритом, при наличии кровавого поноса — с дизентерией, поноса типа «рисового отвара» — с холерой, желтухи — с гепатитом. Если в анамнезе отсутствуют данные об употреблении в пищу грибов, то следует обратить внимание на рвотные массы, которые имеют характерный запах и могут содержать остатки грибов. Облегчает диагностику и групповое заболевание нескольких детей или членов одной и той же семьи в характерный летне-осенний сезон. С практической точки зрения наиболее важно установить, идет ли речь о тяжелом отравлении грибами, вызывающем лишь желудочно-кишечные расстройства, или о смешанном отравлении. В этом отношении ни в коем случае не допустимо разграничение отравлений на основании одной лишь продолжительности латентного периода. Здесь ошибки возможны по следующим двум причинам: 1) при одновременном употреблении в пищу условно ядовитых и фаллоидных грибов желудочно-кишечные расстройства проявляются рано — через 1—2 ч, после чего развивается и гепатотоксический синдром; 2) если ребенок за 1—2 дня до употребления грибов, вызывающих поражение

желудочно-кишечного тракта, ел и фаллоидные грибы, то проявления отравления ими наслаиваются на признаки отравления грибами другого типа после кажущегося короткого латентного периода.

Если латентный период не превышает 6 часов, то диагностика отравления затруднена. Поэтому при отравлении грибами все пострадавшие подлежат госпитализации. Необходимо внимательно следить за состоянием печени. Высокие значения трансаминаз следует считать достоверным признаком отравления грибами, содержащими фаллоидин. При первых признаках поражения печени, еще до появления желтухи, надо, не теряя времени, начинать соответствующее лечение. При наличии острой дистрофии печени без анамнестических данных об употреблении в пищу грибов необходимо исключить отравление другими гепатотоксическими веществами (производные бензола, соединения фосфора, четыреххлористый углерод, нафталин, некоторые лекарственные препараты и др.).

Прогноз неблагоприятный и ухудшается с каждым часом с начала проявления отравления. Прогноз особенно плохой, если протромбиновый индекс менее 15%, имеются геморрагические проявления и гипогликемия. У детей летальность колеблется от 50 до 100%.

Лечение

Должно быть неотложным по времени, максимально полным по содержанию и комплексным по форме. Удаление невсосавшегося яда путем промывания желудка целесообразно только в течение первых часов после того, как

грибы были съедены, поэтому при отравлении грибами данной группы к моменту появления симптомов отравления, то есть через 6 и более часов, эта процедура нецелесообразна (к тому же у детей обычно стрессорна). Назначение

солевых слабительных имеет смысл лишь до появления поноса. Назначение энтеросорбентов обязательно в любой срок. Поскольку при наличии рвоты назначение энтеросорбентов в виде питья может осложниться аспирацией, их в этих случаях предпочтительно вводить через зонд. При малых сроках промывание желудка и другие меры борьбы с невсосавшимся ядом должны быть проведены у всех членов семьи, евших грибы, независимо от наличия или отсутствия у них симптомов отравления.

До развития дистрофии печени, практически до 48 часов с момента отравления, рекомендуются все средства ускорения выведения всосавшегося яда: форсированный диурез (при отсутствии обезвоживания и поражения почек), гемосорбция, плазмаферез. Токсины грибов низкомолекулярны, поэтому до полного связывания с мембранами клеток печени и других органов можно рассчитывать на их выведение почками. Поскольку часть токсинов выводится с желчью, образуя кишечно-печеночную циркуляцию, некоторые авторы рекомендуют дренаж желчного протока. В поздние сроки применяют гемодиализ для лечения печеночно-почечной недостаточности.

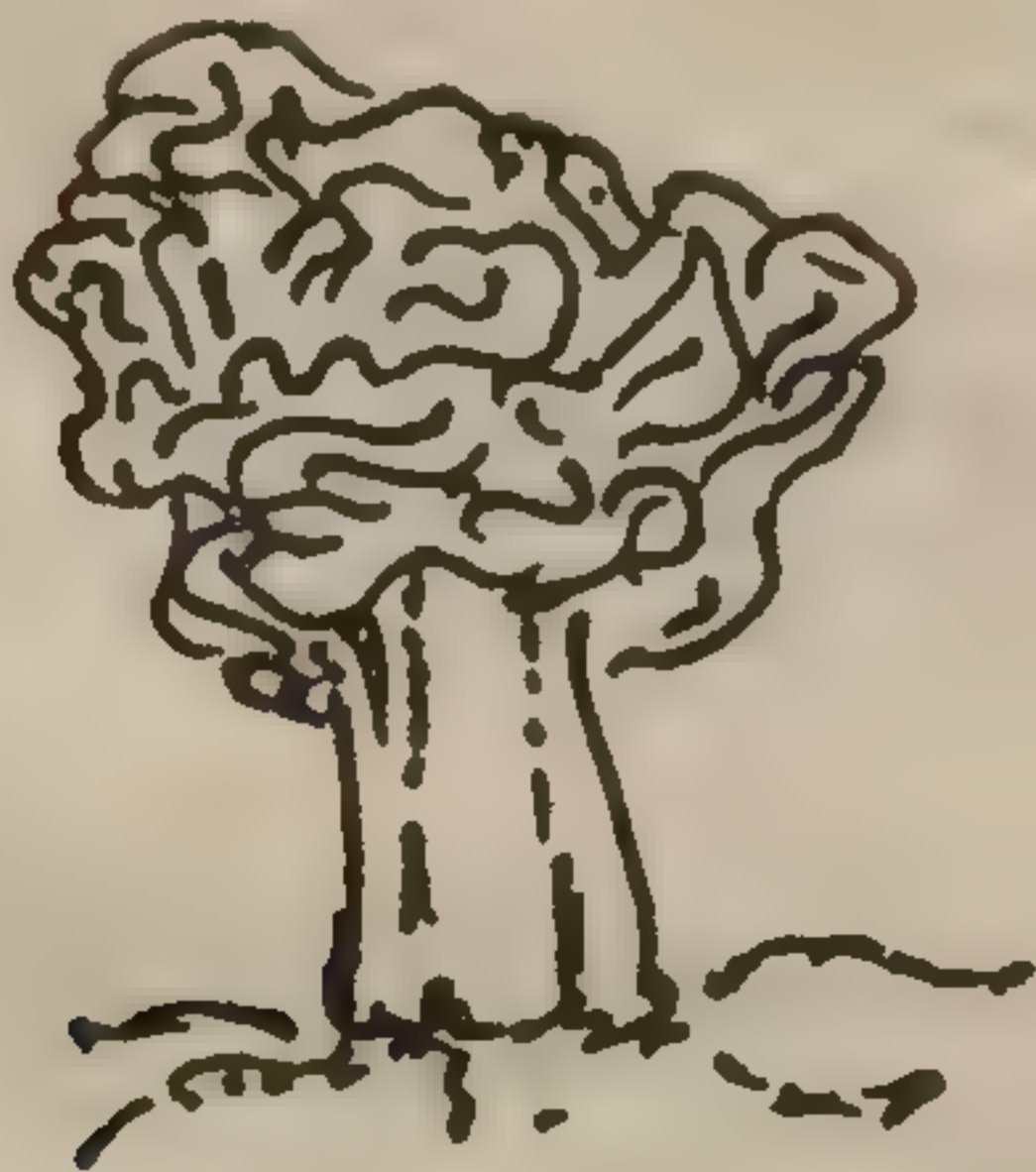
Исключительно важное значение имеет своевременно произведенная водно-солевая возмещающая терапия. В начальный период возникновения поноса рекомендуется питье раствора Рингера или специальных растворов типа цитраглюкосолана (калия и натрия хлориды, лимоннокислый натрий, глюкоза), солана, регидрона. Назначение противопоносных средств типа лоперамида противопоказано. При выраженной потере жидкости — внутривенное введение растворов калия и натрия хлоридов, комплексов типа раствора Рингера-Локка, «Ди-соль», «Трисоль». Если, несмотря на принятые

меры, развивается коллаптоидное состояние, которое может стать причиной ранней смерти, все попытки промывания желудка противопоказаны. Необходимо внутривенное введение норадреналина, внутривенное или внутримышечное введение мезатона, глюкокортикоидов.

При наличии ацидоза проводят стандартные меры его устранения — введение натрия гидрокарбоната, трисамина. Целесообразно внутривенное введение плазмозамещающих растворов.

Лечение печеночной недостаточности при отравлении бледной поганкой является задачей почти непосильной. Практически не дают клинического эффекта метионин, эссенциале, липоевая кислота. По данным зарубежных авторов улучшение прогноза заболевания наблюдается при лечении пенициллином G (0,5—1,0 мг/кг веса в сутки), эффект которого плохо объясним, и при использовании парентерального введения больших доз силибинина (10—20 мг/кг веса в сутки). Действие силибинина объясняют его способностью препятствовать прохождению аманиитинов через мембрану гепатоцита, ограничением перекисного окисления липидов, восстановлением активности РНК-полимеразы.

С целью подавления образования аммиака за счет активации кишечной флоры, резко утяжеляющей интоксикацию, необходимо назначение антибиотиков, например, ампициллина. Использование препаратов, обладающих токсическим воздействием на печень и почки, в частности тетрациклинов, аминогликозидов и левомицетина, противопоказано. В комплексную терапию должно быть включено применение витаминов группы В, Е, аскорбиновой кислоты. При тяжелых отравлениях показана гипербарическая оксигенация (Алексеев В. Г., 1993; Суходолова Г. Н.; Страхов С. И., 1994).

Рис. 39. *Gyromytra esculenta*Рис. 40. *Gyromytra infula*

6.2.2. Гиомитровый синдром

Развивается при отравлении грибами класса *Gyromytra* (*G. esculenta*, *G. infula* и др.), известными в России как строчки, сморчки (см. рис. 39, 40). Ядовитые виды грибов содержат монометилгидразинные производные (ММГ), которые препятствуют синтезу ГАМК за счет ингибирования пиридоксинфосфокиназы (см. «Отравление тубазидом», гл. 8, том II).

Латентный период продолжается 6—12 часов, клиническая картина характеризуется га-

строэнтеритом различной степени выраженности, гипертермией и, главное, судорожным синдромом. Возможна гемолитическая анемия.

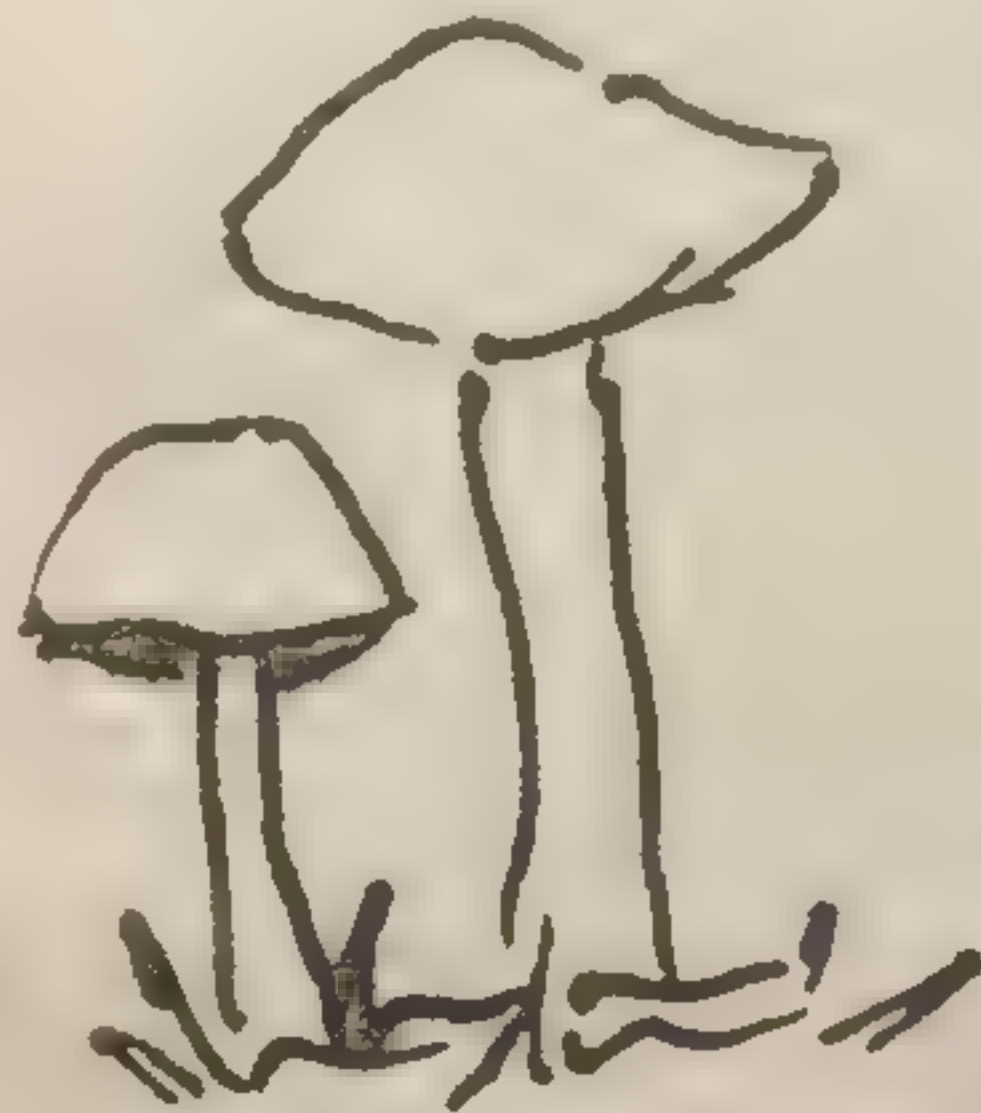
Лечение сводится к удалению яда, симптоматической терапии (борьба с обезвоживанием), купированию судорог. С этой целью обязательно использование пиридоксина в суточной дозе 25—100 мг на кг массы и более.

Летальность при данном синдроме составляет от 10 до 20%.

6.2.3. Орелановый синдром

Причиной развития синдрома является отравление грибами класса *Cortinarius* (*C. orellanus*, *C. gentilis* и др.), широко распространенными в Европе. Грибы имеют коричневую шляпку, желто-оранжевые пластинки, которые у молодых плодовых тел закрыты пленкой (см. рис. 41). Содержат токсин орелланин, который является циклопептидом и тропен к канальцам почек и в значительно меньшей степени к клеткам печени.

Отравление отличается исключительно медленным развитием — первые проявления интоксикации возникают позднее 24 часов. Первоначально симптомы отравления могут быть сходными с отравлением грибами, обладающими гепатотропным или гастроинтестинальным действием, и проявляются в виде тошноты, рвоты, тяжести и болей в подложечной области. От первых отравление грибами нефротоксического действия отличается отсутствием периода мнимого благополучия, изменений в трансаминазной активности, а в последующем и других симптомов поражения печени. От вторых — длительностью латентного периода и отсутствием симптомов энтерита. Характерно развитие олигурии, а в тяжелых случаях и анурии. Появляются жалобы на боли в области почек.

Рис. 41. *Cortinarius orellanus*

При анализе мочи выявляется альбуминурия и гематурия. Промывание желудка нецелесообразно. Проводится консервативная терапия печеночной недостаточности, в случае ее неэффективности показан гемодиализ. При своевременной терапии прогноз благоприятный.

6.2.4. Мускариновый синдром

Может развиваться при отравлении грибами *Inocybe fastigata* (см. рис. 42), *I. paripes* (волонницы), *Clitocybe dealbata* (см. рис. 43),

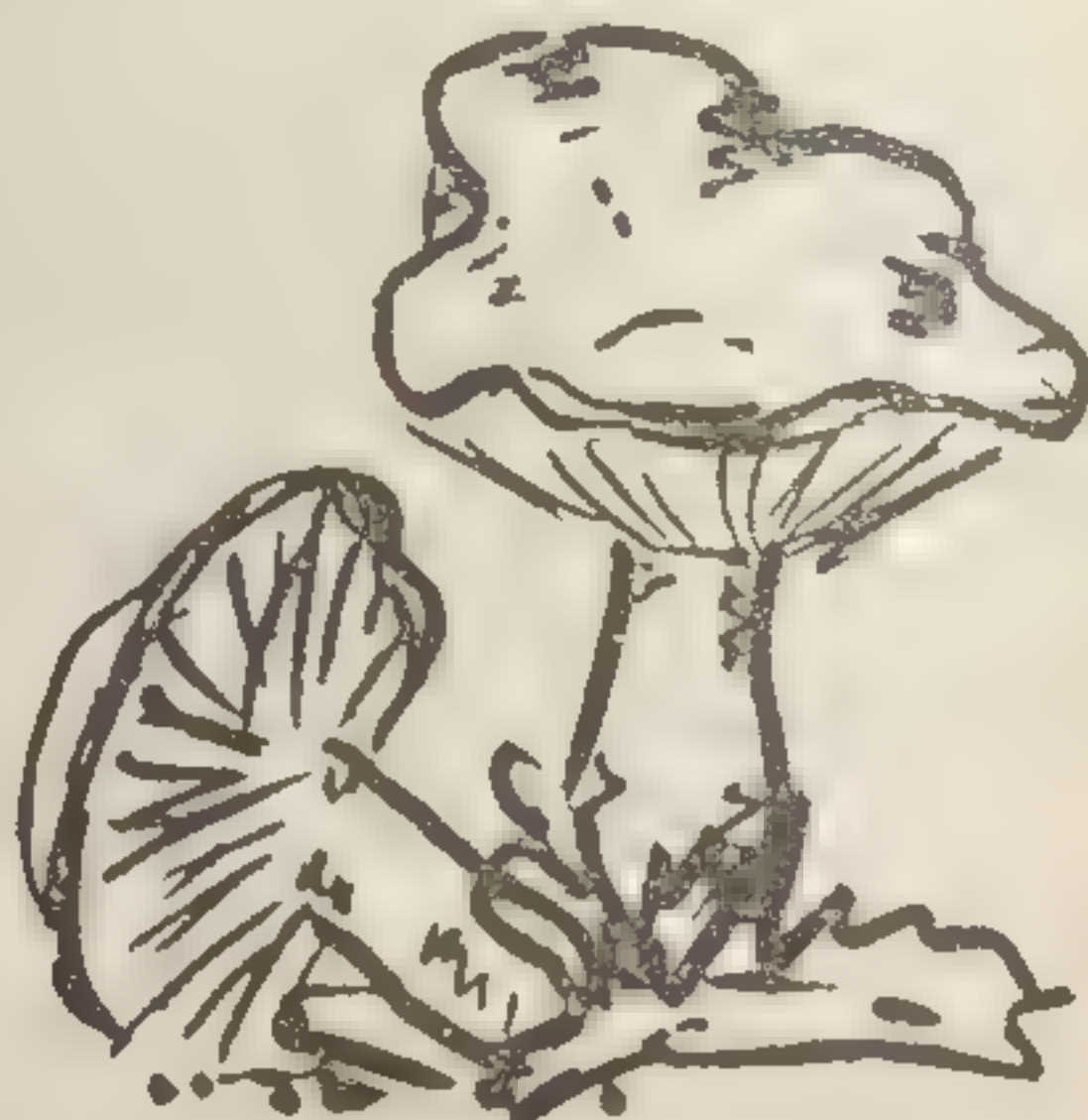
C. rivulosa (говорушки), *Amanita muscaria* (красный мухомор) и др., содержащими токсин мускарин.

6.2.5. Атропиновый синдром

Характерен для отравления *Amanita muscaria*, *A. pantherina* (пантерный мухомор) (см. рис. 44), *Tricholoma muscaria* (рядовка) и др. Содержат мусцимол и иботеновую кислоту.

Красный мухомор встречается в хвойных и смешанных лесах с июня по октябрь. Шляпка красная, иногда желтая или коричневая, снача-

ла круглая, затем колокольчатая и, наконец, ровная с остатками первичной белой перепончатой пленки. В большинстве случаев мухоморы достигают крупных размеров и, как правило, легко выделяются среди остальных грибов. Мелкие экземпляры без типичных белых крапинок могут быть смешаны с другими грибами


 Рис. 42. *Inocybe fastigata*

 Рис. 43. *Clitocybe nebularia*

красного цвета. Еще в большей степени может маскироваться под другие грибы мухомор пантерный, шляпка которого имеет цвет кофе с молоком или у более старых грибов светло-коричневая. Особой отличительной чертой являются белые пластинки и следы пленки в верхней части ножки. Волоконница растет в кустарниках, на лесных полянах, огородах. Шляпка сначала имеет типичную форму зуба, позднее расправляется и имеет охряно-кирпичный цвет и неровные края. Пластинки грязно-коричневого цвета.

Грибы содержат алкалоиды мускарин, мускаридин и микоатропин, но в наибольшем количестве иботеновую кислоту, которая в организме человека переходит в мусцимол. Сочетание отдельных ядов и их соотношение в грибах разных местностей и участков произрастания непостоянное, поэтому симптомы отравления по описанию разных авторов варьируют (Лудевиг Р., Лос К., 1983).

Мускарин является классическим активатором М-холинорецепторов. Однако вследствие наличия в составе его молекулы четвертичного азота, несущего полный положительный заряд, он не проникает в центральную нервную систему, и его действие ограничивается органами парасимпатической иннервации, потовыми железами и эндотелием сосудов. Содержание мускарина и близкого к нему мускаридина в грибах невелико. Их наличие определяет возникновение симптомов, характерных для выраженного возбуждения всех М-холинореактивных систем организма: после короткого латентного периода — 0—2 часа — возникает потливость, обильное слюноотечение, рвота, сильные спастические боли в животе, понос, сужение зрачков и брадикардия. В тяжелых случаях наблюдается паде-


 Рис. 44. *Amanita pantherina*

ние артериального давления, диспноэ, бронхоспазм, цианоз.

При появлении симптомов отравления следует провести мероприятия, направленные на стабилизацию состояния больного (контроль АД, проходимость дыхательных путей, обеспечить доступ к вене). Назначают кислород, вызывают рвоту, после чего проводят энтеросорбцию. Атропин назначают: детям 0,2 мг (до 2 лет); 0,3 мг (2—4 года); 0,4 мг (4—8 лет); 0,6 мг (10—14 лет); взрослым 1 мг и более. Симптомы отравления обычно проходят в течение суток, однако постоянно следует контролировать АД и проходимость дыхательных путей.

Пантерный мухомор содержит относительно большее количество микоатропина, следствием чего является появление таких симптомов, как ощущение жара и покраснение лица, возбуждение, нарушение восприятия и ориентации, дели-

рий, а при тяжелых отравлениях судороги. Для отравлений этого типа характерно расширение зрачков и тахикардия.

Помимо мускарина в грибах *Amanita* содержатся производные изоксазола (иботеновая кислота и ее метаболит мусцимол), оказывающие выраженное психофармакологическое действие. Концентрация мусцимола в красном мухоморе и мухоморе пятнистом составляет 0,17% и 0,02% соответственно, что приравнивают к действию 12 мг фармакологически активной субстанции мусцимола (ГАМК-ергического соединения, которое препятствует обратному захвату ГАМК пресинаптической мембраной и применяется в клинической практике в качестве противосудорожного средства). Мусцимол образуется также из иботеновой кислоты.

Клиническое состояние, возникающее после употребления алкалоида мусцимола, проявляется улучшением настроения и развитием эйфории, которые сменяются галлюцинациями

и галлюцинациями с красными сновидениями. При галлюцинациях сопровождаются двигательными парами в виде атаксии и миофасцикулации. Тяжелые отравления приводят к развитию гипертермии, мучительных судорожного синдрома и комы. Начало действия мусцимола регистрируют через 30 мин после поедания грибов, длительность действия составляет 4—6 часов, редукция симптомов происходит длительно, на протяжении 48 ч. Некоторые пациенты предъявляют жалобы на головную боль, которая сохраняется в течение недели.

Для лечения отравленных применяют инфузионную терапию, блокаторы кальциевых каналов, а также симптоматическую терапию, общее охлаждение больных и ограничение тираминсодержащей пищи на протяжении двух последующих недель после редукции симптомов отравления (Ellenhorn M., 1988; Goldfrank L., 1994).

6.2.6. Синдром гастроэнтерита, или резиноидный

Перечень грибов, способных привести к развитию этого синдрома, очень велик: *Agricus xanthodermis*, *Boletus satanas* (сатанинский гриб), *Enteloma luridis*, *Russula emetica* (вид сыроежки), *Lactarius torminosus* (волнушка), *Scleroderma vulgare* (дождевик ложный) и многие другие. Необходимо помнить, что резиноидный синдром могут вызывать и грибы, для которых характерен длительный латентный период.

Отравления этими грибами встречаются наиболее часто. Кроме перечисленных выше, некоторые виды съедобных грибов также могут вызвать синдром желудочно-кишечного раздражения, если гриб старый или несвежий. Токсические явления обусловлены резиноидными веществами, вызывающими сильное раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Латентный период с момента употребления в пищу грибов до первых признаков отравления составляет 0,2—2 ч, гораздо реже до 3 ч. Ребенок жалуется на плохое самочувствие, сильные боли в животе, тошноту, рвоту и понос. Выраженных изменений со стороны нервной и других систем нет. Лишь в случае сильного поноса и обезвоживания может наблюдаться повышение

температуры, сильная слабость и коллапс. Все жалобы и явления прекращаются через несколько часов, чаще всего через 1—2 дня.

Лечение начинают с промывания желудка, назначения активированного угля, слабительных. При явлениях обезвоживания применяют внутривенную капельную инфузионную терапию. При прочих явлениях лечение симптоматическое.



Рис. 45. *Coprinus atramentarius*

6.2.7. Коприновый синдром

Грибы класса *Coprinus* (*C. atramentarius* (см. рис. 45), *C. clavipes* и др.) содержат коприн, способный ингибировать ацетальдегиде-

гидрогеназу, действие его проявляется при приеме алкоголя и подобно дисульфураму (см. главу 2.5).

6.2.8. Галлюцинаторный синдром

В грибах класса *Psilocyba* и *Panaeolus* (см. рис. 46, 47) содержатся токсины псилоцин, псилоцибин, бaeоцистин, обладающие наркотическим действием. Этот синдром описан в первом томе руководства (ч. 2, раздел А.13).

В таблице 56 приведены сведения об основных синдромах и их клинических проявлениях при отравлении грибами. На рисунках схематически представлены грибы, вызывающие указанные синдромы.

6.2.9. Краткие указания основных мероприятий при отравлении грибами

1. При диагностировании или подозрении на отравление грибами — немедленная госпитализация.

2. Промывание желудка, если не развивается рвота, солевые слабительные до возникновения поноса, назначение энтеросорбентов в любые сроки (при необходимости через зонд).

3. Промывание желудка, слабительные и энтеросорбенты всем членам семьи, принимавшим грибы.

4. При развитии выраженного гастроэнтерита — должна быть коррекция водно-электролитных расстройств и профилактика вторичной инфекции желудочно-кишечного тракта.

5. При подозрении на фаллоидный синдром необходимо максимально раннее лечение: промывание желудка, хирургические методы детоксикации (плазмаферез, гемосорбция), назначение пенициллина G.

6. При развитии гиромитрового синдрома необходимо купирование судорог с применением

Таблица 56

Клинические синдромы при отравлении грибами

Название синдрома	Токсины	Виды грибов	Латентный период (ч.)	Основные симптомы
Мускариновый	Мускарин	Класс <i>Inocybe</i> , <i>Clitocybe</i> , <i>Amanita muscaria</i>	0,5—2	Периферический холинопозитивный синдром (том I, ч. 1, глава 3)
Атропиновый (пантериновый)	Микоатропин (мусказол, мусцимол, нботеновая к-та)	<i>Amanita pantherina</i> , <i>regalis</i> , <i>muscaria</i>	0,5—3	Возбуждение, галлюциноз, ретроградная амнезия, возможны судороги
Галлюцинаторный (псилоцибиновый)	Псилоцин, псилоцибин, бaeоцистин	Класс <i>Psilocyba</i> , <i>Panaeolus Copocybe</i>	0,5—2	Эйфория, галлюцинации (том I, ч. 2, раздел А. гл. 13.)
Коприновый	Коприн	Класс <i>Coprinus</i>	0,5—1 после приема алкоголя	Тетурамоподобная реакция (может развиваться в теч. 5—6 дней после употр. грибов)
Резиноидный (гастроэнтерит)	Кетоны	<i>Boletus satanas</i> , <i>Russula emetica</i> , многие другие	1,5—3	Гастроэнтерит различной степени выраженности, водно-электролитные, расстройства, ОССН*
Гиромитровый	Гиромитрин	Класс <i>Gyromytra</i> , <i>Helvella</i>	6—12	Судороги (см. отравления тубазидом, глава 8.3)
Ореллановый	Орелланин	<i>Cortinarius orellanus</i>	48—72 и более	Канальцевый нефрит, ОПН
Фаллоидный	Циклопептиды: фаллотоксины, аматоксины, виротоксины	<i>Amanita phalloides</i> , <i>virosa</i> , классы <i>Galerina</i> , <i>Lepiota</i>	6—24	Гастроэнтерит, затем — поражение печени, острая печеночная недостаточность, ОПН, ДВС синдром

*Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

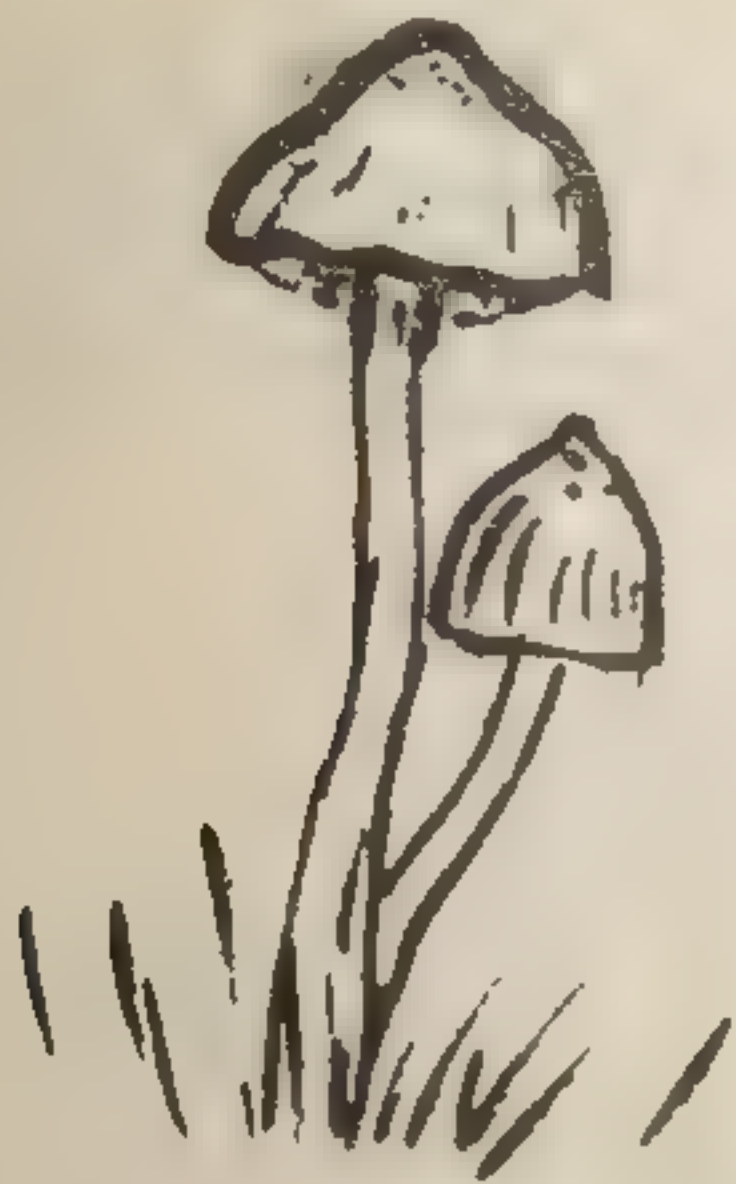


Рис. 46. *Psilocyba semilanceata*



Рис. 47. *Panaeolus subalteatus*

ем больших доз пиридоксина (30—300 мг/кг веса в сутки).

7. При подозрении на ореллановый синдром больной должен быть госпитализирован в лечебное учреждение, в структуру которого входит отделение гемодиализа.

8. При развитии мускаринового синдрома лечение производится с использованием конку-

рентного антагониста — атропина, разовая доза которого не должна превышать среднюю терапевтическую (0,01 мг/кг веса).

9. При атропиновом синдроме лучше вводить седативные препараты, например, 1,4-бензодиазепины (реланиум 0,1—0,2 мг/кг).

период	Основн
	Перифер
	х. Дин
	симп. и
	главн
	В. абн
	галлюци
	ретрос
	амнези
	судоро
	Э. фан
	газ. к
	и 2 р
приема	Тет
	реак
	разви
	3—6
	уп. тр
	Гастр
	разл
	охлажд
	водно-к
	раств
	Сут
	лен и
	глав
	Канал
	нефрит
нее	Гастр
	загеч
	печен
	не дис
	ОП

6.3. Укусы ядовитых змей, пчел и скорпионов

6.3.1. Интоксикация змеиным ядом

Общие вопросы

По данным ВОЗ ежегодное количество укушенных ядовитыми змеями составляет около 500 000 человек, из них около 50 000 погибает (ЖАМА, 1973).

Интоксикации ядом змей бывают почти на всей территории России и стран СНГ. В СНГ встречаются 58 видов змей, 10 из них ядовиты для человека: 7 представителей семейства гадюковых змей (гюрза, песчаная эфа, гадюка обыкновенная, степная, носатая, кавказская и малоазиатская), 2 представителя семейства ямкоголовых змей или гремучников — гремучих змей (обыкновенный и восточный щитомордники) и 1 представитель семейства аспидов — среднеазиатская кобра (Спеваков Г. М., 1975).

Часто укушенными оказываются люди в возрасте 20—50 лет (57%). Дети, особенно младшие школьники, подвергаются укусам ядовитых змей в 30% случаев. Смертность от укусов кобры и гюрзы составляет 8—15%, смертельные случаи от укусов гадюк наблюдаются в 2—12% случаев (Парменов В. И., 1968), но у детей она выше и достигает 25% (Исхаки Ю. Б., Жаворонков А. А., 1968).

Как правило, змеи сами на человека не нападают. Они кусают в целях самозащиты, когда человек случайно наступит на них, захватит рукой вместе с травой, ветвями кустарника, преследует их. Поэтому сапоги или высокие бо-

тинки, палка для обследования опасных мест и спугивания змей, осторожность в поле, на лугу, у стогов сена, в лесу, у костра; беседы с детьми, включающие описание ядовитых змей и правил поведения в походах и на прогулках, — все это может служить профилактикой змеиных укусов.

Яд вырабатывается и содержится в специальных альвеолярнотрубчатых железах, достигающих иногда 1/2 длины тела змеи. При укусе яд выдавливается через выводные протоки желез и каналы (у кобры) или желобки (у гадюк и гремучников) ядовитых зубов, достигающих в длину 1—1,5 см. Ядовитые зубы подвижны: в закрытой пасти змеи они находятся в горизонтальном положении, при открывании пасти и при укусе зубы принимают вертикальное положение. Жало змей — орган осязания.

Яд змей — это сложный комплекс биологически активных веществ. В нем содержатся протеины, липопротеины, пептоны, муцин и муциноподобные вещества, соли, микроэлементы, пуриновые основания, эпителиальные клетки. Проявление множественных симптомов отравления связано с наличием в ядах змей неферментных белков или полипептидов и различных ферментов, которые отличаются у разных видов змей и даже у особей одного и того же вида (Бердыева А. Т., 1974).

Патогенез и клиническая картина интоксикаций

В зависимости от преобладания того или иного начала яды змей можно разделить на две основные группы: гемовазотоксические (яды гадюковых и гремучих змей) и нейротоксические (яд кобры).

I. Укусы гадюковых змей и гремучников. Яды гадюк, гюрзы, эфы песчаной, с одной стороны, и яды щитомордников, с другой стороны, имеют почти одинаковый набор белковых или полипептидных неферментных токсинов и ферментов (Набергман Т., 1972). Главным неферментным токсином у гадюковых змей является

виперотоксин, у гремучников — кротатоксин. Кроме того, яды гадюк и гремучих змей содержат фосфолипазы А и Б, гиалуронидазу, летициназу, АТФ-пирофосфатазы, фосфоди- и фосфомоноэстеразы и другие ферменты. Яды этих змей обладают гемокоагулирующими свойствами, однако яды гадюковых змей оказывают тромбопластиноподобное и проконвертиноподобное действие (яд эфы песчаной имеет также тромбиноподобное действие), а яды гремучников действуют подобно тромбину (Бердыева А. Т., 1974). Гемокоагулирующий эффект

ядов гадюк и гремучих змей приводит к развитию тромбо-геморрагического или дефибринационно-фибринолитического синдрома. Он заключается в возникновении диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (внутренняя кровопотеря достигает 50% — Пулатов А. Т., Хан И. Б., 1972), происходящего в течение 1—3 ч после укуса змеи, в результате чего развивается гипопротромбинемия и афибриногенемия, снижается свертываемость остальной крови (коагулопатия потребления). Многие авторы считают, что гемокоагулирующее действие в патогенезе интоксикации ядами гадюк и гремучников имеет наибольшее значение и является главной причиной гибели при укусах этих змей (Исхаки Ю. Б., Жаворонков А. А., 1968).

В патогенезе интоксикаций ядами гадюковых и гремучников большую роль играет и их *гемолизирующее действие*. Оно заключается в снижении осмотической стойкости эритроцитов под влиянием антикомплементарного фактора ядов и ферментов лецитиназы и фосфолипазы А. Последняя способствует образованию из фосфолипидов лизолецитина, обладающего выраженным гемолизирующим действием (Бердыева А. Т., 1974). Ю. Б. Исхаки и А. А. Жаворонков (1968) считают, что внутрисосудистый гемолиз слабо выражен и существенной роли в патогенезе интоксикаций не имеет. Гемолиз происходит в местах кровоизлияний и является,

по их мнению, результатом выхода эритроцитов из сосудистого русла. Это приводит к появлению у больных желтушности и других признаков распада эритроцитов.

Из других сторон действия яда гадюк и гремучников в патогенезе интоксикаций имеют значение а) цитолитическое и некротизирующее влияние протеолитических ферментов на ткани; б) нарушение целостности сосудистой стенки в месте попадания яда и во внутренних органах; в) нарушение деятельности сердца в результате изменения объема циркулирующей крови, питания миокарда и прямого цитолитического действия на него ядов; г) освобождение в месте попадания яда гистамина, брадикинина и других биологически активных веществ, способствующих нарушениям гемодинамики; д) снижение синтеза белков в печени и ее детоксицирующих ферментов; е) глубокие нарушения водно-электролитного баланса (Бердыева А. Т., 1974).

Распространение ядов в организме преимущественно происходит по лимфатическим путям, возможно, однако, что и по току крови и нервным волокнам.

Выведение ядов из организма осуществляется, по-видимому, через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а также железами внешней секреции (молочными железами¹) и почками.

Клиническая картина

Выраженность симптомов при интоксикации змеиным ядом зависит от многих обстоятельств. Наиболее опасны укусы змей в шею, лицо, волосистую часть головы. Чем выше температура воздуха, тем быстрее развивается интоксикация, тем сильнее выражены симптомы.

В месте укуса гадюковых и гремучих змей сразу же возникает очень сильная боль, которая через несколько часов становится нестерпимой. Уже через несколько минут после укуса развивается геморрагический отек всей конечности (преобладающая по частоте локализация укусов), нередко переходящий на туловище. Кожа конечности и туловища приобретает синюшный или аспидно-серый оттенок. В месте укуса часто образуется нарыв, превращающийся в долго не заживающую рану. Вокруг места укуса возникают пузыри с серозным или кровавым содержимым и геморрагии. Те и другие постепенно распространяются на всю конечность и туловище, сопровождаясь развитием лимфангоита и лимфаденита. Если яд при прокусывании вены или варикозных узлов попадает в больших количествах прямо в кровь, то общие явления развиваются так быстро, что

местные симптомы не успевают возникнуть, так как наступает смерть.

Общие явления интоксикации состоят в сонливости, слабости, головокружении, обмороках. Иногда преобладают симптомы возбуждения центральной нервной системы. Наблюдаются тошнота, рвота, головная боль, повышение, а затем снижение температуры тела, холодный пот, тахикардия, одышка, цианоз, сухость и горький вкус во рту, реж — птоз век, ослабление или потеря зрения, резь в глазах, кровоточивость слизистых. Постепенно развиваются коллаптоидное состояние, сердечная слабость, ослабление дыхания, что и приводит в тяжелых случаях к смерти. При укусах гюрзы коллапс развивается в два этапа: в начальной фазе отравления снижение кровяного давления совпадает с максимальным накоплением гистамина в крови, затем давление крови стабилизируется, а через 4—6 ч вновь возникает глубокое и длительное коллаптоидное состояние. Вторую фазу коллапса связывают с обильной плазмореей и депонированием крови (Исхаки Ю. Б., Жаворонков А. А., 1968). При анализе крови выявляют снижение количества эритроцитов и

содержащегося в них гемоглобина, лейкоцитоз с умеренным отклонением формулы крови влево, эозинофилия, увеличение СОЭ, снижение осмотической стойкости эритроцитов, тромбоцитопения. Иногда существенно возрастает количество ретикулоцитов в крови. В моче обнаруживаются белок, кровь, цилиндры.

II. Укусы кобры. В яде кобры содержатся два неферментных полипептидных токсина — нейротоксин и кардиотоксин, а также ферменты: фосфолипаза А, гиалуронидаза и холинэстераза (Haberman T., 1972).

Основным действующим компонентом яда кобры является нейротоксин. Он обладает курареподобным действием, вызывая наруше-

Клиническая картина

Укус кобры, так же как и укус гадюк, сопровождается возникновением жгучей боли, но она быстро, в течение нескольких часов, стихает. Отек на укушенной конечности выражен слабее и менее распространен, чем при укусах гадюк и гремучников. Цвет кожи не изменен. Из ранки некоторое время сочится кровянистая жидкость, затем на ее месте образуется струп.

Интоксикация развивается бурно, почти сразу после укуса. Вначале появляется слабость, неясное беспокойство, нарушение координации движений, шаткая походка. Затем возникают затруднение дыхания, тошнота, икота, рвота, нарушение глотания, слюнотечение. Параличи мышц начинаются с места укуса, чаще с нижних конечностей, распространяются вверх, захватывая мышцы туловища и лица: возникает опущение век и нижней

Лечение

В связи с укоренившимися у многих медицинских работников неправильными представлениями о мерах первой помощи пострадавшим от укуса змей, целесообразно прежде всего остановиться на тех мероприятиях, которые не следует применять. Нельзя поить укушенного змеей алкоголем, делать насечки на коже в месте укуса, вводить в ткани раствор калия перманганата.

1. Разрез и отсасывание яда.

Против отсасывания яда из места укуса ряд авторов категорически возражают (Парменов В. И., 1968; Султанов М. Н., 1971; Прокопьев Н. Я., 1974). Другие авторы (Бердыева А. Т., 1974; Спевиков Г. М., 1975) рекомендуют отсасывание яда в первые минуты после укуса змеей, особенно у детей (Пулаторов А. Т., Хан И. Б., 1972). Для этого следует широко захватить место укуса в складку и быстрым нажимом выдавить из раны каплю жидкости, после чего ранка становится зияющей, и из нее воз-

никнут рефлексорной деятельности, парезы, параличи. Нейротоксин способен блокировать чувствительные рецепторы кожи и афферентное проведение возбуждения по нервным волокнам. Особой чувствительностью к нему отличаются бульбарные центры и спинной мозг (Вальцева И. А., 1972; Бердыева А. Т., 1974).

Яд кобры в отличие от ядов гадюк и гремучников обладает антикоагулирующим действием. Основное влияние он оказывает на первую фазу свертывания крови, снижая активность V, IX, X и особенно VII факторов; кроме того, он повышает ее фибринолитическую активность (Омаров Ш. М., 1974).

Укусы змей могут осложняться сепсисом, некрозом мягких тканей, образованием плохо заживающих язв, гангреной конечностей.

Укусы змей могут осложняться сепсисом, некрозом мягких тканей, образованием плохо заживающих язв, гангреной конечностей.

В более поздние сроки можно наблюдать шелушение кожи, отторжение ее в виде лоскутов (вероятно, за счет влияния ядов на трофику), тупые ноющие боли, тромбозы, изъязвление мест укусов через несколько лет, импотенцию и бесплодие, вторичную анемию, параличи нервов, атрофию мышц и облысение (Бердыева А. Т., 1974).

можно высосать ртом серозную или кровянистую жидкость. Отсасывание следует производить в течение 5—7 мин и только ртом, так как другие способы не дают надежного вакуума и быстроты действий (Пулаторов А. Т., Хан И. Б., 1972). Нельзя производить отсасывание яда тем лицам, у которых есть свежие ссадины или ранки во рту (!).

Достоверные статистические исследования по применению разрезов и турникета при укусах ядовитых змей были проведены в США, в токсикологических центрах Аризоны и Колорадо. В работе F. Russell с соавт. (1961) установлено, что выполнение разреза и отсасывание яда из ранки позволяет устранить только 20% от выпущенного змеей яда. В экспериментальном исследовании A. Bornstein с соавт. (1985), выполненном с применением радиометки, было показано, что наложение экстрактора и создание разрежения в одну атмосферу через 3 минуты после укуса гремучей змеей позволяет эвакуировать до 37% ее яда.

По мнению R.Dart (1997, личное сообщение) всемирно известного эксперта по ядовитым змеям, при укусах последних (кобры, гюрзы, гадюки) не следует накладывать жгут, производить разрезы и отсасывать содержимое раны, однако в сельской местности, удаленной на многие километры от ближайшего медицинского учреждения, подобные меры могут быть не лишними.

Более того, известно, что змееловы Средней Азии при укусе кобры производят «лампасные» разрезы в проекциях вен конечностей, выпуская «ядовитую» «черную» кровь, у многих из них на теле имеются многочисленные шрамы от проведения подобных процедур в прошлом.

2. Наложение жгута.

Хотя правильное наложение жгута на срок не более 1,5—2 ч может дать, по мнению В.И. Парменова (1968), хорошие результаты, его применение следует считать нерациональным и необходимо исключить из комплекса мероприятий, так как чаще всего жгут накладывают неправильно, он нарушает лимфо- и кровообращение, трофику тканей, приводит к гангренам и задерживает процесс выздоровления. При снятии жгута, длительное время находившегося на конечности, может возникнуть «турникетный» шок из-за попадания в кровь продуктов распада тканей и биологически активных веществ, образовавшихся или освободившихся в ишемизированной конечности. Особенно быстро такой шок развивается после укуса гюрзы, протеолитические ферменты яда которой интенсивно разрушают ткани (Бердыева А.Т., 1974).

Как было указано, жгут обычно накладывают неправильно, пережимая не только лимфатические протоки, но и венозные, и даже артериальные сосуды. Поэтому большинство авторов считают, что наложение жгута противопоказано. Однако следует отметить, что, по мнению L.Goldfrank (1994), легкий турникет или давящая повязка на конечность, наложенные выше места укуса для ограничения лимфооттока, уместны. Между кожным покровом и повязкой должен проходить палец.

J. Burgess и R. Dart (1992) выполнили эксперимент по наложению 4-часового турникета непосредственно после введения яда в конечность животного. Было установлено снижение системной концентрации яда у животных с турникетом на 25%, площадь под кривой (см. турникетом на 25%, площадь под кривой (см. том I, глава 2) у животных подопытной группы снизилась на 33% по сравнению с контролем, наблюдалась редукция отека конечности и отсутствие системных реакций после снятия турникета.

После отсасывания содержимого из ранки ее необходимо смазать йодом, наложить давящую повязку с мазью Вишневского и произвести иммобилизацию укушенной конечности, придав ей возвышенное положение. Иммобилизация задерживает отток лимфы, по которой в основном распространяется яд. Транспортировать больного в медицинский пункт (стационар) необходимо в лежачем положении. Его нужно укутать, согреть, дать горячее питье (чай или кофе, бульон).

Перечисленные выше мероприятия входят в комплекс мероприятий доврачебной помощи (см. ниже).

Важнейшим методом лечения интоксикаций змеиными ядами является введение больным специфических противозмеиных сывороток. Последние бывают моно-, би- и поливалентными. А.Т. Бердыева (1974) считает наиболее целесообразным применение моновалентных сывороток, при введении которых менее вероятна анафилактическая реакция.

При укусах гадюк и гремучников применение сывороток особенно эффективно в первые часы интоксикаций. Более позднее их введение редко дает существенный лечебный эффект. При укусах кобры вводить сыворотку никогда не поздно.

Противозмеиные сыворотки вводят подкожно, в межлопаточное пространство или внутримышечно по Безредка. А.Т. Бердыева (1974) рекомендует больным при легкой степени интоксикации вводить 10—20 мл противозмеиной сыворотки, при средней степени — 30—40 мл, при тяжелой 70—80 мл сыворотки (500 АЕ в 10 мл). В самых тяжелых случаях интоксикаций (укусы змей в лицо, шею, около сосудов) возможно осторожное внутривенное введение сывороток. При возникновении первых проявлений анафилактических реакций (бледность кожных покровов, холодный пот, рвота, затемнение сознания) введение сыворотки необходимо прекратить и провести необходимые мероприятия по лечению анафилактических реакций.

Следует подчеркнуть, что противозмеиные сыворотки — важные и эффективные средства борьбы с интоксикациями ядами змей, особенно при раннем их введении. Однако они не являются универсальными средствами лечения всех последствий укусов змей.

Важное значение для терапии интоксикаций змеиными ядами имеют такие неспецифические мероприятия, как новокаиновая блокада по А.В. Вишневскому (футлярная или окопечечная); мероприятия по связыванию или удалению яда из организма: переливание кро-

ви, плазмы и плазмозамещающих жидкостей, форсированный диурез; назначение сердечных средств. Вид новокаиновой блокады не имеет существенного значения. Уже во время ее проведения уменьшаются симптомы интоксикации, местные проявления действия яда. Чем раньше проводят блокаду, тем лучше терапевтический эффект. По-видимому, новокаин оказывает лечебное действие за счет свойственных ему анальгезирующего, ганглиолитического и блокирующего сосудистые рецепторы действия. Это приводит к уменьшению патологических сосудистых рефлексов, нормализует проницаемость сосудов и лимфатической сети (Бердыева А. Т., 1974). Повторное переливание крови и плазмы приводит к ликвидации гиповолемии, нормализации кровяного давления и связыванию яда. Форсированный диурез способствует детоксикации организма и выведению яда.

Для борьбы с повышенной проницаемостью сосудов и кровоточивостью вводят растворы кальция хлорида, аскорбиновой кислоты и витамина Р, витамина К, кокарбоксилазы, противогистаминных средств и глюкокортикоидов. Последние повышают эффективность противозмеинных сывороток и предупреждают возникновение аллергических реакций.

Для лечения ДВС синдрома при укусах гадюк и гремучих змей применяют гепарин до 1000 ЕД/сутки в сочетании с аминокaproновой кислотой.

Необходимо также следить за кислотно-основным состоянием и водно-солевым обменом в организме больных. При подозрении на инфицирование места укуса рекомендуется введение противостолбнячной сыворотки.

Во всех случаях интоксикаций змеиным ядом применяют антибиотики широкого спектра действия.

Пузыри, образовавшиеся в месте укуса, вскрывают, удаляя серозно-кровянистое содержимое и омертвевшие участки кожи. На раны накладывают асептическую повязку с мазью Вишневского.

В связи с опасностью возникновения токсического миокардита, гломерулонефрита, кровотечения, анемии необходимы повторные анализы мочи и крови, повторные ЭКГ для своевременной диагностики.

Подводя итог изложенному можно заключить.

1. В полевых условиях, когда предвидится длительный догоспитальный этап, допустимо провести 2 параллельных друг другу разреза кожи, подкожной клетчатки (укусы с захватом мышечной ткани редки), длиной 1—2 см, по ходу следов от ядовитых зубов змей. Особое

внимание обращают на то, чтобы не задеть сухожилия, кровеносные сосуды, нервные стволы. Разреза «крест-накрест», циркулярные надрезы ткани не проводят. Отсасывание яда эффективно в первые 5—10 минут. Его проводят ртом (молокоотсосом). Проглоченный яд безвреден и не резорбируется слизистой оболочкой рта.

2. Первичная врачебная помощь:

- контроль раны: провести обработку раны, наложить сухую повязку, иммобилизовать укушенную конечность (шинировать ближайший к месту укуса сустав), холод на место укуса. Необходимо тщательно собрать анамнез больного (аллергологический анамнез, были ли укусы прежде, прием медикаментов, например, бета-адреноблокаторов!), обстоятельно зарегистрировать status localis, для измерения отека использовать любое подручное средство (сантиметр, нитку, веревку — не «на глаз!»). Измерять отек каждый час! По возможности следует захватить убитую змею;

- назначение медикаментов: 0,1% раствор димедрола — 1,0 внутримышечно (пипольфен, супрастин), преднизолон по 30—90 мг внутримышечно, специфической моно-, поливалентной сыворотки в дозе 500—1000 ЕД внутримышечно. Затем необходимо начать инфузионную терапию (5% раствор глюкозы — 400,0 мл внутривенно), при артериальной гипотензии — реополиглюкин 400,0 мл внутривенно, капельно. Детям препараты вводить в возрастных дозах.

Часто пострадавшие от укуса змей обращаются в стационары сами, тогда мероприятия п. 3 служат дополнением к таковым в п. 2.

3. В приемном отделении больницы:

- оценить наличие системного действия яда (контроль сознания, дыхания, гемодинамики), при наличии последнего немедленно перевести больного в ОРИТ, где осуществлять мониторинг, при развитии токсической миопатии выполнить интубацию трахеи, ИВЛ;
- при любой степени тяжести пострадавшего провести полный объем доступных для стационара лабораторных исследований для уточнения системного действия яда (клинический анализ крови и мочи — обратить внимание на цвет мочи! — определить группу крови, оценить время свертывания крови, протромбин, тромбопластин, тромбоциты, фибриноген, по возможности коагулограмма или тромбоэластограмма, уровень глюкозы, остаточного азота). Действие яда и осложнения, вызванные им, могут быть отсрочены во времени;

- повторный контроль места укуса (склонность нарастания отека, развитие некроза, гни отделяемого раны, в том числе кровотечения);

- при поступлении больного с наложенным выше места укуса жгутом последний не снимать до введения противозмеиной сыворотки!

4. Назначение поли(моно)валентной сыворотки

— противозмеиная иммунная сыворотка представляет собой комплекс антител — иммуноглобулинов (IgG) к вперотоксину гадюк и кротатоксину гремучих змей практически всех видов. В ней также содержатся другие белки и олигопептиды (альбумины, альфа- и бета-глобулины, IgM и т.д.). Поэтому введение сыворотки может вызвать развитие грозных осложнений в виде немедленных аллергических реакций и реакций замедленного типа. Сыворотку не назначают с «профилактической целью» больным, у которых симптомы действия яда минимально выражены. Ее вводят при наличии признаков системного действия яда, таких как угнетение сознания, признаков коагулопатии потребления, нарастающего отека в месте укуса несмотря на введение антигистаминных препаратов, иммобилизацию и холод.

Аллергические реакции от введения противозмеиной сыворотки (любого типа, в том числе зарубежных марок) по своей опасности и последствиям могут превосходить токсическое действие яда. Поэтому перед ее назначением больному следует ввести глюкокортикоиды быстрого действия (1—2 мг/кг в вену метилпреднизолона), или преднизолон до 500 мг/сутки (взрослым) и гистаминоблокаторы Н-1 (димедрол 0,5—1 мг/кг) и Н-2 типа (циметидин 300 мг каждые 6 ч) также внутривенно. Иметь наготове рас-

твор адреналина из расчета 1 мг препарата в 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида. Лиофилизированные сыворотки зарубежных фирм, выпускаемые в стандартных флаконах по 1 мл (Wyeth Laboratories), разводят в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 1:1 (или даже 1:100) и вводят в вену, медленно, в течение 2—50 мл/час, в зависимости от типа разведения. Минимальное эффективное количество составляет 5 флаконов. Тактика введения отечественных сывороток указана выше.

Во время введения сыворотки необходимо постоянно контролировать сознание больного, его артериальное давление, появление сыпи. При развернутой картине аллергической реакции (анафилактического шока) введение сыворотки замедлить (прекратить), всегда иметь наготове параллельную вену для введения вазопрессоров, гормонов и антигистаминных средств. Особую опасность представляют лица, у которых развитие анафилактических или анафилактоидных реакций возникает на фоне приема адреноблокаторов. После введения сыворотки больного следует наблюдать в стационаре минимум двое суток. Отсроченные осложнения включают «сывороточную болезнь», системный васкулит, миокардит, гломерулонефрит, поражение нервной ткани.

5. Выведение яда состоит в проведении форсированного диуреза в течение 2—3 суток, гемодилюции, лечении гиповолемии. При тяжелых токсикозах показана гемокоррекция, при развитии почечно-печеночной недостаточности — гемодиализ.

6. Необходимо проводить антибактериальную и симптоматическую терапию.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз отравления, на которые следует обратить внимание

В токсикогенной фазе фиксировать динамику нарастания отека и появление признаков системного действия яда. Лица с аллергическим фоном, а также больные, которых змеи кусали прежде, — представляют большую опасность в плане развития аллергических реакций, в том числе на введение сыворотки.

В соматогенной фазе следить за развитием возможных осложнений со стороны ФУС: крови

(кровотечение, коагулопатия потребления, кровоизлияние в мозг и т.д.), мышечной системы (развитие слабости мышц и нарушение внешнего дыхания), почек (гематурия, ОПН), печени (ОПечН).

При введении противозмеиной сыворотки контролировать возможные ранние и поздние осложнения от ее действия.

6.3.2. Интоксикации пчелиным ядом

Общие вопросы

В США регистрируется от 1 до 5 миллионов укусов членистоногих, при этом количество смер-

тельных исходов от укусов пчел в 3 раза больше, чем от укусов гремучих змей (Russell T., 1974).

Для человека опасны укусы не только пчелами, но и другими представителями отряда перепончатокрылых — осами и шершнями. По-

дробные описания многочисленных семейств и родов отряда перепончатокрылых приведены в монографии С. В. Пигулевского (1975)

Таблица 57

Состав ядов пчел, ос и шершней
(Пигулевский С.В., 1975; Nabergma T., 1972)

Компоненты яда	Перепончатокрылые		
	Пчела	Оса	Шершень
Амины	Гистамин Дофамин Норадреналин	Гистамин Серотонин Дофамин Норадреналин	Гистамин Серотонин Ацетилхолин
Пептиды	Мелиттин	Осиный кинин	Шершневый кинин
Протеины	Апамин Пептид (дегранулирующий тучные клетки) Минимин (тормозящий развитие дрозифилы)		
Ферменты	Фосфолипаза А Гиалуронидаза	Фосфолипаза А Фосфолипаза Б Гиалуронидаза	Фосфолипаза А Фосфолипаза Б Гиалуронидаза

Патогенез и клиническая картина интоксикаций

Компоненты, входящие в состав ядов пчел, ос и шершней, представлены в табл. 57.

Гиалуронидаза способствует распространению яда из места укуса. Фосфолипаза А яда пчел, ос и шершней аналогична таковой в яде змей и является прямым гемолизирующим фактором. Осиный и шершневый кинины аналогичны брадикинину организма человека.

Достаточно полно изучены белковые и пептидные токсины пчелиного яда. Мелиттин является главным токсином яда пчел. Он, как и лизолецитин, образующийся под влиянием фосфолипазы А, обладает прямым гемолизирующим действием. Оно обусловлено высокой поверхностной активностью мелиттина. Мелиттин способен также освобождать в тканях биологически активные вещества, суживать или расширять сосуды в разных органах, вызывать сокращения скелетных и гладких мышц, миокарда, нарушать обмен тканей, повышать проницаемость сосудов. Апамин является нейротоксическим ядом. Особенно чувствительны к его действию спинной мозг и бульбарные центры. Пептид, дегранулирующий тучные клетки, рассценивается как самый сильный освободитель гистамина.

Несмотря на существенные различия в составе действующих компонентов ядов пчел, ос и шершней, клиническая картина интоксикаций ими сходна. Степень тяжести интоксикации зависит от дозы яда (числа укусов), места

укусов и от индивидуальной чувствительности организма.

Один или несколько укусов чаще всего дают лишь местную реакцию, которая состоит в возникновении жгущей боли, появлении бледной папулы, окруженной поясом гиперемии и отека тканей разной протяженности. Особенно сильно отек выражен при укусе в лицо или шею. Он сопровождается лимфаденитом, тянущими болями по всему участку отека и в регионарных лимфатических узлах. Описанные местные явления проходят самостоятельно и бесследно в течение нескольких часов или дней.

Особенно тяжело протекают местные реакции при укусе в глаза или в слизистые. При укусе в глаза возникают чрезвычайно сильные боли, конъюнктивит, блефарит или панфталмит, слезотечение, слизисто-гнойные выделения, закрытие глазной щели, деструкция склеры. При укусах в слизистые (чаще рта, губ, нёба, когда пчелы, осы или шершни попадают в варенье, мед) отек выражен так сильно, что может вызвать асфиксию и смерть от удушья.

Общие симптомы включают в себя озноб, повышение температуры, головокружение и головную боль, тахикардию и боли в области сердца, одышку, иногда тошноту, рвоту и обмороки. Приведенные общие симптомы характерны для интоксикаций ядами пчел, ос и шершней. Кроме них, при укусе пчелами

наблюдаются гемолиз, а также снижение артериального давления, судороги и паралич вследствие глубокого нарушения гемодинамики, блокады вегетативных ганглиев и нервно-мышечных синапсов (Артемов Н. М. и др., 1974).

Лечение

При интоксикациях ядами перепончатокрылых применяется только симптоматическая терапия. Прежде всего необходимо попытаться удалить жало из мест укуса, так как из жала еще продолжает некоторое время выделяться яд (Спеваков Г. М., 1975). Затем производят промывание ранок спиртом и прикладывают на место развивающегося отека холод (лучше лед), что уменьшает боль, задерживает развитие отека и интоксикации. М. Н. Султанов (1971) рекомендует круговую послойную инфильтрационную новокаиновую блокаду мест укуса. При развитии

Смертельные исходы при ужалении осами и шершнями наблюдаются крайне редко и возникают от паралича сердца и асфиксии. При интоксикациях ядом пчел смерть возникает от паралича дыхательного центра (Пигулевский С. В., 1975).

отека в полости рта и его распространении на верхние дыхательные пути с развитием асфиксии бывает необходимо произвести трахеотомию. Угнетение дыхания, связанное с действием ядов на бульбарные центры, требует применения аналептиков (бемегрид) или ИВЛ.

В комплексную симптоматическую терапию входит также назначение больным раствора кальция хлорида, противогистаминных средств, глюкокортикоидов, аскорбиновой кислоты и витамина Р, борьба со снижением кровяного давления и слабостью сердечной деятельности.

6.3.3. Укусы скорпионов

Общие положения

Укусы скорпионов до 50-х годов нередко приводили к смертельным исходам, преимущественно у детей до 2 лет. Гибель детей от этих укусов была в 2 раза чаще, чем от укусов всех остальных ядовитых существ (Rachesky J. et al., 1984). Затем смертность резко сократилась в связи с появлением специальной сыворотки и разработки методов адекватной терапии, осно-

ванной на понимании механизма токсического действия яда скорпионов.

Укусы скорпионов у взрослых людей и детей старшего возраста преимущественно вызывают локальные эффекты и редко требуют специального лечения. Укусы же у детей до 10, особенно до 2—3 лет часто сопровождаются тяжелыми реакциями и требуют госпитализации.

Механизм токсического действия и клиническая картина

Яд скорпионов содержит 5 нейротоксинов (белков). Одни из них влияют на активность натриевых каналов и вызывают сначала деполаризацию, а затем реполяризацию клеточной мембраны, то есть спонтанный всплеск потенциалов действия в ответ на единичный импульс. Другие нейротоксины замедляют и предупреждают полную инактивацию натриевых каналов. В результате потенциал действия удлиняется. Оба типа токсинов снижают амплитуду пика натриевого тока. Все это происходит на пресинаптических окончаниях нервно-мышечных и вегетативных нейронов и вызывает освобождение из них ацетилхолина, норадреналина, адреналина (из мозгового вещества надпочечников; Rachesky J. et al., 1984).

Повышенное освобождение катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и симпатических нервных окончаний увеличивает активность зависимых от них эффекторных органов и тканей, например юстагломерулярной ткани в почках, что увеличивает секрецию ре-

нина. Катехоламины увеличивают частоту сердечных сокращений, суживают сосуды миокарда и приводят к его ишемии; вызывают мидриаз, повышают артериальное давление (этому способствует и повышенная активность ренина в плазме крови), увеличивают гликемию, вызывают пилоэрекцию, учащение дыхания. Повышенное освобождение ацетилхолина приводит к саливации, слезотечению, учащению опорожнения мочевого пузыря и кишечника, к растяжению желудка.

У детей могут быть нарушения дыхания из-за повышенной секреции бронхиальных желез и из-за стридора. У них могут быть эмпристотонус и опистотонус с мышечными подергиваниями, судорогами. У больных детей нередко отмечают повышение температуры тела, блуждающие движения глаз, нарушения зрения, иногда даже временную слепоту.

В очень тяжелых случаях (без своевременного лечения) у ребенка может прогрессировать сердечная недостаточность, угнетение дыхания, приводящие к шоку и смерти.

Описаны случаи отёка легких, коагулопатии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, панкреатита, почечной недостаточности с гемоглобинурией, желтуха.

Лечение

Локально на место укуса накладывают холод (кусочки льда), но погружать ногу в лед — нельзя. Нельзя делать локальные надрезы на месте укуса и отсасывать яд.

Для подавления возбуждения и судорог вводят внутривенно фенobarбитал в дозе 5—10 мг/кг. Это не укорачивает продолжительность симптомов, но уменьшает их тяжесть.

Пример

Ребенок 17 месяцев укушен скорпионом в ногу. При поступлении в больницу он был крайне возбужден. Ему внутривенно ввели фенobarбитал в дозе 10 мг/кг. Возбуждение уменьшилось, но у ребенка отмечали повышение температуры тела, артериального давления (120/84 мм рт. ст.), учащение сердечных сокращений (170 в мин) и дыхания (42 в мин).

Неврологические явления: ажитация, интенсивные движения всех конечностей, опистотоническое положение. На ЭКГ отметили

Когда еще не было сыворотки, отмечали, что симптомы отравления ядом скорпиона у детей до трех лет могли продолжаться до 10—30 ч.

При тяжелых нарушениях деятельности сердца и дыхания вводят специальную сыворотку (от сенсibilизированных коз), но это может вызвать анафилактическую реакцию, а впоследствии — сывороточную болезнь. Поэтому сыворотку используют только в крайних случаях. Обычно предпочитают анаприлин (пропранолол), быстро улучшающий функцию сердечно-сосудистой системы, но не других систем

суправентрикулярную тахикардию (240 в мин), при нормальном QRS и QRT интервале. Ввели еще 5 мг/кг фенobarбитала (внутривенно) и парацетамол (ацетаминофен). Через 5 часов после укуса ввели внутривенно 2 дозы пропранолола по 0,1 мг (0,01 мг/кг) с перерывом в 25 мин. Немедленно уменьшилась частота сердечных сокращений, но возбуждение ребенка сохранялось еще 10 часов. На следующий день он был выписан из больницы (Rachinsky J. et al., 1984).

6.4. Аллергические реакции на укус насекомых и змей, их лечение

В современной медицине обсуждается вопрос о сходстве и различии между токсическими и аллергическими поражениями организма, в частности, при укусах насекомых. Клинические проявления могут быть очень сходными, однако в первом случае речь идет о токсических дозах, во втором — о дозах минимальных: в то время как 100 и более укусов насекомых могут быть летальными, один укус может вызвать фатальную реакцию у гиперсенситилизованного человека. В США смертельные случаи от укусов пчел наблюдаются в 3—4 раза чаще, чем от укусов змей.

Необходимо отметить также и возможность развития анафилактических реакций вследствие действия животных ядов, поскольку яды змей могут быть либераторами гистамина или катализировать образование кининов.

И, наконец, введение специфических сывороток и профилактика столбняка могут явиться причиной развития тяжелых аллергических реакций или сывороточной болезни.

Учитывая вышесказанное, мы сочли необходимым кратко остановиться на проблеме аллергических реакций, развивающихся вследствие попадания в организм животных ядов.

Под реакцией гиперчувствительности подразумевается патологический процесс, развивающийся в результате специфического взаимодействия между антигенами (АГ) и антителами (АТ) или сенситилизованными лимфоцитами (Ly) и приводящий к повреждению собственных тканей. Согласно классификации Gell, Coombs (1963 г.), которая остается актуальной и на сегодняшний день, выделяют 4 типа аллергических реакций.

I. Реагиновый или анафилактический тип реакций является результатом реализации эффектов биологически активных веществ, таких как гистамины, лейкотриены, простагландины, как факторы активации тромбоцитов и др., освобождающихся из сенситилизованных иммуноглобулином E (JgE) базофилов и тучных клеток после контакта со специфическим антигеном. Эти вещества вызывают вазодилатацию,

увеличение проницаемости капилляров, сокращение гладкой мускулатуры полых органов, увеличивают содержание эозинофилов в крови и тканях, способствуют агрегации тромбоцитов.

II тип — цитотоксические реакции, которые развиваются в результате взаимодействия АТ с АГ, фиксированным на клетках или тканях, или с АГ или гаптеном, входящим в состав мембраны клеток тканей. Реакция протекает с участием системы комплемента, приводит к цитолизу и тканевому повреждению.

III тип реакций обусловлен образованием и отложением растворимых иммунных комплексов в сосудах или тканях, реакции проходят с участием Jg классов M, G₁—3, истощением комплемента с вовлечением лизосомальных ферментов.

Первые три типа реакций относятся к реактивированию немедленного типа. IV тип — к гиперчувствительности замедленного типа и опосредован сенситилизованными клетками иммунной компетентной системы, в основном лимфоцитами.

Инсектная аллергия наиболее часто развивается по I типу иммунологических реакций с ранними клиническими проявлениями и опосредована, как уже указывалось, действием биологически активных веществ, прежде всего гистамина и серотонина, которые высвобождаются из клеток вследствие повреждения мембран, а также в результате синтеза простагландинов и образования кининов. Действие этих веществ и определяет клиническую картину. Степень проявления аллергической реакции может быть различной: от клинически неактивной до крайне тяжелых шоковых состояний. В случаях инсектной природы антигена могут встречаться такие клинические формы, как крапивница и отек Квинке, анафилактический шок.

Развитие реакций на инсектный аллерген III типа (реже II и IV) приводит к более поздним клиническим манифестациям: васкулитам различной локализации, лимфаденопатии, артритам, демиелинизирующим процессам.

Клиническая картина крапивницы складывается из волдырной реакции за счет отека

сосочкового слоя дермы, сопровождается зудом. Локализация сыпи может быть самой различной.

При более глубоком распространении отека с захватом всего слоя дермы и подкожной клетчатки, иногда и с захватом мышц, может формироваться локальный отек. Излюбленная локализация отека Квинке — лицо, шея и, что особенно опасно — гортань. Отек может сохраняться в течение нескольких дней.

Анафилактический шок развивается в результате генерализованной реакции организма на поступление антигена в кровь, в данном случае при укусе насекомого. Клиническая картина складывается, с одной стороны, из аллергических феноменов, с другой — из нарушения кровообращения, дыхания и сознания. В основе патогенеза этого тяжелого процесса лежит расширение сосудов микроциркуляторного русла кожи и слизистых, создающее относительную гиповолемию. Истинная гиповolemия обеспечивается увеличением сосудистой проницаемости. Это объясняет формирование гипотензии, снижение венозного возврата и, соответственно, уменьшение сердечного выброса. Гиперкоагуляция, развивающаяся при этом, усугубляет течение процесса. Спазм гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, вовлечение сосудов, снабжающих кровью органы, объясняет огромное разнообразие клинических проявлений этого вида шоковых состояний.

Клиническая картина анафилактического шока характеризуется быстротой развития: через несколько секунд или минут после укуса насекомого.

Чем меньше времени прошло от поступления антигена до начала реакции, тем эта реак-

Лечение

Первая, обязательная и неотложная мера — введение адреналина, который является фармакологическим антагонистом эффектов химических медиаторов аллергических реакций, обеспечивает быстрое повышение артериального давления, устраняет бронхоспазм, отек гортани.

В легких случаях развития локальной реакции место укуса внутрикожно обкалывается 0,1% раствором адреналина — 0,2 мл. Перорально назначается димедрол (50—100 мг), тавегил (1—2 мг) или супрастин (25—50 мг), кларитин (10 мг). Необходимо наблюдение за больным в течение суток.

При реакциях средней тяжести (крапивница, отек Квинке) производится обкалывание места укуса (0,1% раствором адреналина — 0,3—0,5 мл), в противоположную руку вводится 0,2—0,3 мл 0,1% адреналина; перорально назначаются проти-

ция тяжелее. Последующие случаи анафилаксии на тот же антиген протекают тяжелее.

В случае молниеносного течения может наступить летальный исход. Если реакция развивается через часы, это свидетельствует об иммунокомплексном механизме.

Большинство больных отмечают в начале заболевания чувство жара, гиперемию, боли за грудиной, удушье, которые предшествуют или развиваются параллельно с резким падением артериального давления, тахикардией с последующим нарушением сознания. Смерть может наступить в результате гемодинамических и дыхательных расстройств.

В зависимости от клинических проявлений выделяют различные формы течения анафилактического шока:

- кожную форму, сопровождающуюся крапивницей и геморрагическими проявлениями;
- кардиоваскулярную — с нарушениями внутрижелудочковой проводимости и коронарным спазмом;
- пульмональную форму, характеризующуюся бронхоспазмом или пневмонитом;
- гастроинтестинальный тип;
- церебральный — с отеком мозга, с развитием комы и судорожного синдрома;
- ренальный с возможным нарушением функции почек.

При благополучном разрешении острого периода шока необходимо помнить, что присоединение реакций II и III типа может приводить к развитию артритов, васкулитов, гемолизу, тромбоцитопении и др. расстройствам. Поэтому госпитализация больных должна составлять 7—10 дней.

вогистаминные средства 2—3 раза в день, кортикостероиды в дозе 15—30 мг перорально или 60—120 мг парентерально.

При анафилактическом шоке адреналин вводится внутривенно капельно 5—10 мкг/мин до восстановления гемодинамики. Параллельно в место укуса вводится под кожу 0,5 мл 0,1% раствора адреналина.

Назначаются:

- глюкокортикоиды: преднизолон 120—180 мг внутривенно (или др. препарат в эквивалентной дозе), затем в течение 2—7 дней в дозе 20—30 мг перорально с последующей постепенной отменой;
- противогистаминные средства: супрастин в виде 2% раствора — 2—4 мл; димедрол в виде 1% раствора — 2—3 мл в течение 24—48 часов с дальнейшим переходом на

пероральный прием. При дыхательных расстройствах возможно применение эуфиллина под контролем АД 6 мг/кг болюсно,

затем 0,5 мг/(кг·час). Возможно введение 0,05% раствора алулента — 1—2 мл, 0,5% раствора изадрина — 2,0 мл

Сывороточная болезнь

Особый вид аллергической реакции, которая, как правило, развивается через 7—12 дней после введения инородной (ксеногенной) сыворотки или некоторых лекарственных препаратов. Наиболее опасным является введение лошадиной сыворотки, например, противостолбнячной или противозмеиной. Медленная элиминация введенной сыворотки способствует продукции антител и формированию растворимых иммунных комплексов (III тип аллергических реакций) или сенсибилизации Т-лимфоцитов (IV тип).

Начало заболевания характеризуется кожными высыпаниями и повышением температуры через 7—12 дней после введения сыворотки. Сроки эти могут варьировать. Лимфаденопатия может быть локальной (в месте введения) или диффузной с максимальной выраженностью в области инъекции. В большинстве случаев наблюдается полиартрит или периартикулярный отёк. Иногда наблюдается темпоромандибулярный артрит, напоминающий клиническую картину столбняка.

В тяжелых случаях может развиваться патология дыхательной системы (пульмонит, бронхоспазм), миокардит; описаны периферические полиневриты, а также геморрагический и гемолитический синдромы. Удивительно, но разви-

тие гломерулонефрита является редкостью при сывороточной болезни

Профилактикой сывороточной болезни и анафилактической реакции на введение сыворотки является прежде всего выяснение анамнеза. Введение ранее сывороточных препаратов без развития осложнения, а также указание на любые имевшиеся ранее случаи аллергических реакций на другие антигены, — повышают риск развития сывороточной болезни и, что самое опасное, анафилактической реакции на введение белкового препарата

Поэтому внутривенное введение по инструкции неразведенной (или разведенной 1:10) сыворотки в качестве пробы не оправдано. Больным с неосложненным анамнезом рекомендуется проводить пробу-укол сывороткой в разведении 1:10. В случае негативной реакции вводится 0,2 мл разведенной 1:10 сыворотки. Образовавшаяся через 15 минут папула более 0,5 см свидетельствует о положительной реакции. Если анамнез отягощен вышеуказанными обстоятельствами, рекомендуется проведение пробы в разведении 1:1000. Негативная реакция существенно снижает риск развития острых реакций, но отнюдь не гарантирует невозможность развития сывороточной болезни.

Лечение

1. Противогистаминные препараты:

- димедрол по 50 мг 2 раза в сутки внутрь или по 20 мг 2 раза в сутки внутримышечно;
- тавегил 3—4 мг в сутки внутрь или 4 мг внутримышечно;
- супрастин по 20—40 мг 2 раза в сутки внутримышечно или 75 мг в сутки внутрь;
- кларитин 10—20 мг 1 раз в сутки внутрь.

2. Препараты кальция: 1% раствор хлорида кальция — 200 мл внутривенно капельно или 10%

раствор глюконата Са — 20,0 мл в разведении на физиологическом растворе внутривенно капельно.

3. Салицилаты 1500—2000 мг в сутки, или ибупрофен до 1200—1600 мг в сутки или диклофенак 100 мг в сутки.

4. Ранняя глюкокортикоидная терапия рекомендуется в случаях развития миокардита, периферических полиневритов, гломерулонефрита. Суточная доза 30 мг внутрь в течение 5—7 дней с последующей отменой по схеме.

5. Гепарин — 10—20 тыс. Е.Д. в сутки.

6.5. Столбняк

Бактериология

Эпидемиологически столбняк подразделяют на большое число вариантов в зависимости от метода или источника заражения. Наиболее типичной формой является случайный столбняк, но могут быть неонатальные (пупочные), акушерские, отогенные и хирургические варианты инфекции.

Случайное заражение столбняком происходит в результате попадания спор *Clostridium tetani* в рану, обычно полученную при травме. Травмы часто возникают у детей и подростков, отравившихся веществами, угнетающими ЦНС (спиртами, барбитуратами, наркотическими анальгетиками, транквилизаторами и пр.), во время падения где-нибудь в грязь. Травмы могут быть у подростков, употребляющих нарко-

тические средства, во время нарушения у них сознания, приступов агрессии, направленной на окружающих людей и предметы (например, после приема фенциклидина)

При соответствующих анаэробных условиях, содействующих образованию гноя или абсцесса, таких как наличие инородного тела или снижение кровотока в области повреждения, споры переходят в вегетативные формы возбудителя, способные продуцировать токсины. Хотя глубокие раны, значительно загрязненные землей или органическими материалами, наиболее часто являются источником столбняка, но любое повреждение, ссадину, инфекционный очаг, язву также следует считать потенциально опасными.

Действие столбнячного токсина

Тетаноспазмин — токсин, обуславливающий развитие заболевания. Он секретируется только вегетативными формами палочки столбняка. *Clostridium tetani* живет в грязных и животных экскретах в форме спор, и она может существовать, только если внедряется в ткани с

низкими редокс-потенциалом и парциальным давлением кислорода. Эти условия имеются в тканях, поврежденных при ранении, при наличии инородных тел или гноя. Образующийся при этом токсин должен затем попасть в центральную нервную систему (ЦНС).

Клинические проявления

Симптомы столбняка развиваются после инкубационного периода, продолжающегося от 24 часов до нескольких месяцев после получения ранения. Обычная длительность инкубационного периода — 3—21 день. Первоначальная симптоматика может проявляться окоченением и болезненными спазмами поврежденных мышц, но эти признаки могут полностью отсутствовать, и первыми симптомами болезни будут ригидность шейных мышц и тризм (сжатые челюсти), который наблюдают в 75% случаев. У других больных начало столбняка характеризуется болями в спине и нижних конечностях, тоническим спазмом мышц. Паралич лицевого нерва может сопровождать краниальную форму столбняка. Иногда возникают предостерегающие симптомы необъяснимого возбуждения

и расстройств чувствительности. При некоторых краниальных формах, когда серое вещество коры головного мозга вовлекается в патологический процесс до того, как появятся признаки генерализованного столбняка, первоначально у больного могут быть психические расстройства и нарушения интеллекта.

Больной со сжатыми челюстями, или тризмом, не способен открывать рот и жевать из-за спазма жевательных мышц. Когда имеется спазм другой мимической мускулатуры, его лицо выражает классическую сардоническую улыбку. В последующем в процесс вовлекаются мышцы туловища, что ведет к ригидности паравертебральной мускулатуры с торакальным кифозом и поясничным лордозом. В конечном итоге перечисленные изменения реализуются

опистотонусом. Верхние конечности согнуты, нижние — разогнуты и вытянуты. Затем процесс переходит на дыхательную мускулатуру. Дыхательная недостаточность при столбняке может быть результатом спазма мышц вдоха либо острого ларингоспазма.

После периода генерализованной мышечной гипертонии по мере прогрессирования заболевания у больного развиваются тонические судороги, которые в действительности представляют собой ритмичные спазмы ужасной интенсивности и очень болезненные. В зависимости от тяжести заболевания такие спазмы могут возникать несколько раз в день и продолжаться минуты. Когда в спазмы вовлекаются голосовые

связки и дыхательные мышцы, возникает апноэ, которое может быстро привести к смерти, если срочно не применить мышечные релаксанты и респираторную поддержку. Спазмы мышц глотки вызывают дисфагию, что исключает возможность питания таких больных. Клинически столбняк в основном подразделяют на 3 степени: доброкачественную, средней тяжести и тяжелую (табл. 58). Лабораторно отмечают повышение концентрации циркулирующих адреналина и норадреналина в крови, так же как повышенную экскрецию с мочой метаболитов этих соединений. Повышаются уровни плазменной креатинфосфокиназы, возможно, из-за интенсивных мышечных сокращений.

Таблица 58

Классификация степени тяжести столбняка

Фактор	Доброкачественное	Средней тяжести	Тяжелое
Инкубационный период	Более 20 дней	10—20 дней	Менее 10 дней
Спазмы	Отсутствуют	Присутствуют	Частые и сильные
Лихорадка	Отсутствует	Присутствует	Более 39°C
Дисфагия	Отсутствует	Присутствует	Сильная
Мышечная ригидность	Слабая: генерализованная или локальная	Интенсивная: более в верхней части тела	Интенсивная, генерализованная
Другие признаки		Кашель угнетен	Апноэ, симпатическая гиперактивность
Лечение	Наблюдение, седация	Седация, нервномышечный блок	Седация, релаксация, ИВЛ, лечение автономной дисфункции

Veronesi R., Focaccia R. Clinical picture // Tetanus: important new concepts / Veronesi R., ed. — Princeton, NJ: Excerpta Medica, 1981. — P. 183.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз столбняка в основном ставят по клиническим данным. Нет никаких серологических тестов, которые бы подтверждали заболевание, а бактериологические исследования часто отрицательные. При диагностике уточняют необходимые эпидемиологические данные в отношении природы полученной травмы, а также выясняют из анамнеза сведения о предварительной иммунизации ребенка.

Диагностика часто трудна и запаздывает у больных с ранним проявлением столбняка, когда в анамнезе нет указаний на травму и у ребенка нет ригидности шейных мышц и тризма. Менингит редко проявляется в этой стадии заболевания, лихорадки обычно нет, у младенца отсутствуют расстройства поведения. Исследование ЦСЖ выявляет незначительные изменения, обычно в виде умеренного повышения уровня белка. Тризм во многих случаях может

быть обусловлен не только столбняком, у ребенка раннего возраста в этих случаях следует исключать также преритонзиллярный абсцесс, артрит нижнечелюстного сустава или остеомиелит челюсти. Больные, имеющие токсическую реакцию на фенотиазины, тоже могут иметь сочетание острой кривошеи и тризма.

Другими заболеваниями, требующими дифференциальной диагностики со столбняком, являются гипокальциемические судороги, отравления стрихнином и бешенство. При бешенстве вовлечение в патологический процесс ЦНС проявляется в нарушении интеллектуального поведения ребенка в ранней стадии заболевания и преобладает в этом периоде над дыхательными расстройствами и дисфагией. При отравлении стрихнином симптоматика развивается очень быстро, тризм возникает в позднем периоде, а мышечная гипертония чередуется с гипотонией.

Осложнения со стороны автономной нервной и сердечно-сосудистой систем

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы потенциально имеют наибольший риск стать причиной летального исхода при столбняке. Вовлечение в патологический процесс автономной нервной системы происходит первично при тяжелом течении заболевания у больных, требующих ИВЛ, большинство из которых получает активную седативную терапию и миорелаксанты. Осложнения могут развиваться со стороны как симпатической, так и парасимпатической систем.

Симптоматика симпатической гиперактивности в основном развивается на второй-третьей неделе заболевания, но при тяжелом течении столбняка эти расстройства могут возникать раньше. Гиперсимпатотония проявляется повышением частоты сердечных сокращений и артериальной гипертонией, которые имеют изнурительный характер и не связаны с мышечными спазмами. Она сопровождается повышением сердечного оттока, тонуса периферических сосудов и увеличенным венозным давлением. Спазм периферических сосудов может быть столь интенсивным, что вызывает ишемию и бледность кожи по типу «носки-перчатки». Профузный пот на лице и передней поверхности грудной клетки может сочетаться со спаз-

мом сосудов и отсутствовать при гипертермии. Обычно у больного имеется очень высокая лихорадка. Хотя наиболее типичные изменения на ЭКГ проявляются синусовой тахикардией, но у больного могут быть нарушения сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии, мультифокальных предсердных и желудочковых экстрасистол. Констиляция этих симптомов может проявляться спонтанно даже на малые стимулы, в том числе и на спастические сокращения мышц. Она не исчезает под влиянием применения анальгетиков или седативных препаратов.

Симпатическая гиперактивность может перейти в глубокую, не поддающуюся лечению артериальную гипотонию с брадикардией, с прогрессирующей недостаточностью миокарда и депрессией интервала S-T и зубца R.

Парасимпатическая гиперактивность проявляется значительной брадикардией, синусовой остановкой сердца, повышенной секрецией бронхиальных и слюнных желез. Больные могут давать выраженную брадикардию во время санации трахео-бронхиального дерева. Доказана возможность прямого повреждения ядер блуждающего нерва, синусового узла и увеличения рефлекторной ваготонической активности.

Лечение

Цель активной терапии столбняка сводится к поддержанию витальных функций на фоне миорелаксации и купирования боли, связанной с мышечными спазмами.

Тоническое сокращение мышц гортани при столбняке может приводить к острой обструкции верхних дыхательных путей и асфиксии. Эти так называемые респираторные судороги часто возникают неожиданно и могут быть причиной последующей тяжелой гипоксемии.

Эпизоды ларингоспазма требуют быстрой ликвидации мышечных контрактур. В подобной ситуации рекомендуют дитилин (сукцинилхонин). Применение мышечных релаксантов требует немедленной последующей эндотрахеальной интубации. Продолжение миорелаксации вслед за интубацией трахеи необходимо для того, чтобы избежать повреждения голосовых связок из-за повторных ларингоспазмов.

В тяжелых случаях столбняка, характеризующихся прогрессирующим спазмом дыхательной мускулатуры, обязательно ухудшаются газообмен и вентиляция. При этих обстоятельствах предпочтительный метод лечения — применение недеполяризующих мышечных релаксантов и

ИВЛ под положительным давлением. Панкурония бромид и другие недеполяризующие миорелаксанты, включая атракуриум, применяют для того, чтобы на протяжении длительного времени обеспечивать адекватную искусственную вентиляцию и приостановить тетаническое сокращение мышц. Кроме того, для достижения различной степени миорелаксации при столбняке в клинических условиях были использованы диазепам, аминазин, дантролен, пропафол. Продолжительность искусственной вентиляции легких варьирует значительно, но в основном она составляет 3—5 нед. В этом периоде часто наблюдаются ателектазы и пневмонии, поэтому большое внимание нужно уделять применению постурального дренажа и санации трахеи. Вспомогательную ИВЛ прекращают тогда, когда седативные препараты и мышечные релаксанты более не требуются больному, так как у него прекращаются тонические спазмы. Это в основном происходит на 2—4 неделе от начала ИВЛ. После экстубации младенцы, перенесшие столбняк, особенно предрасположены к ларингоспазму.

В свете современных знаний об автономной нестабильности при столбняке благоприятный

подход к лечению состоит в первоначальном достижении контроля над патологическими дыхательными расстройствами, а затем над болезненными мышечными спазмами. Если у ребенка имеются значительные колебания уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений, то с помощью дополнительного применения наркотических анальгетиков ему следует снизить болевую импульсацию при мышечных спазмах. Дополнительная терапия может преследовать цель большего угнетения ЦНС с помощью высоких доз барбитуратов, если больной толерантен к ним. Возможно имеет смысл дополнительное применение сульфата магния. Только если все перечисленные мероприятия окажутся недостаточными для предотвращения артериальной гипертензии, то можно предпринять попытку лечения комбинацией α - и β -блокаторов. В этих случаях лабетолол может оказаться предпочтительным препаратом.

Когда все еще сохраняется рана, послужившая причиной инфицированности, особенно если в ней имеется инородное тело, то показано его удаление через широкий разрез. Столбнячный гипериммунный глобулин следует использовать немедленно, если возможно, до хирургического вмешательства. Ценность антитоксина ограничена, так как он не может воздействовать на токсин, проникший в нервную систему или находящийся в кровотоке. Применение пенициллина и левомицетина ингибирует рост *C. tetani*, но не изменяет естественное течение заболевания.

Так как естественного иммунитета к столбняку нет, то больному необходимо в последующем проводить активную иммунизацию для того, чтобы предотвратить повторные заболевания. Иммунизацию следует начинать в острой госпитальной фазе. Первичная иммунизация должна быть закончена в течение 6 месяцев.

Исход

Дыхательная недостаточность продолжает оставаться ведущей причиной смерти при столбняке. Вслед за ней идут гемодинамическая нестабильность, кровоизлияния, сепсис из-за суперинфекции с локализацией очагов в легких и мочевыводящем тракте. На фоне интенсивной терапии частота смерти, непосредственно связанная со столбняком, резко снизи-

лась. Если раньше летальность достигала, в среднем, 45—55%, то сейчас — 10—20%, тем не менее летальные исходы, обусловленные ятрогенными и другими осложнениями, стали более частыми.

Успехи в снижении летальности связаны с тем, что значительно редки стали осложнения после выздоровления.

6.7. Ботулизм

Общие положения

Ботулизм — заболевание, вызываемое нейротоксином, вырабатываемым бактерией *Clostridium botulinum*, анаэробной грамположительной палочкой, обычно находящейся в земле и образующей споры. Микроорганизм широко распространен в природе. Прорастание спор и последующее размножение бактерии в окружающей среде приводит к образованию термолабильного токсина, известного как один из наиболее опасных ядов для человека, в крайне малых дозах вызывающего смерть. По St. Арно с соавт. (1978), смер-

тельная доза токсина составляет 10^{-9} мг/кг массы тела.

При классическом течении заболевания ботулотоксин попадает в организм с пищей, которая заражена микроорганизмом и хранилась в анаэробных условиях. У детей старшего возраста и у взрослого человека само по себе попадание в организм такого распространенного микроорганизма, как палочка ботулизма, не вызывает заболевания. Приблизительно 75% случаев заражения связано с домашними заготовками.

Действие токсина

Clostridium botulinum продуцирует 7 серологических разновидностей токсина, которые представляют собой белки с молекулярной массой около 150 000 Д. *Clostridium botulinum* и их токсины термолабильны: споры погибают через 30 мин при их нагревании до 30°C; токсин разрушается при кипячении за 10 мин и при нагревании до 80°C — за 30 мин.

Токсин, поступающий с пищей, через систему портального кровотока проникает в кровь, где находится короткое время и затем попадает в ткани, в первую очередь, в нервную систему. Там все идентифицированные ботулотоксины необратимо связываются с холинергическим рецептором, блокируя выделение ацетилхолина из нервных окончаний. Функции этих окончаний не восстанавливаются.

Эффекты токсинов были продемонстрированы на 4 различных уровнях периферической нервной системы: нервно-мышечном синапсе, автономных преганглионарных и постганглионарных парасимпатических и некоторых симпатических холинергических нервных волокнах (Ackerman A.D., 1995).

Важнейшим считают влияние на нервно-мышечные синапсы. Нейротоксин вызывает диффузную мышечную слабость, сходную с эффектами кураре (L'Hommedieu C., Polin R.A., 1981). Она нарушает функцию дыхательных мышц и приводит к потере защитных рефлексов верхних дыхательных путей. Отсюда, при ботулизме ДН чаще всего требуется длительная ИВЛ.

Клиническая картина

Ботулизм встречается у детей в нескольких формах, что связано со специфическими входными воротами инфекции. Описано три специ-

фических формы заболевания: младенческий, пищевой и раневой ботулизм.

Младенческий (инфантильный) ботулизм

Ботулизм детей грудного возраста встречается только в этой возрастной группе. Описанная в 1976 г. инфантильная форма ботулизма обращает на себя внимание как быстротой возникновения ДН, так и сходством с

синдромом внезапной смерти. Уникальность ее клинической картины связана с поступлением в организм ребенка самих микроорганизмов и их спор, содержащихся в домашней пыли (в сельской местности), меде, собрании

с запыленных цветов, например в области с интенсивными земляными работами и обилием земляной пыли. У ряда детей, находящихся на грудном вскармливании, заболевание возникало после введения в диету негуманизированных смесей. Кусочки пищи, пылинки мусора и зараженная цветочная пыль могут быть переносчиками возбудителя из земли и другого окружения.

Отчеты об инфантильном ботулизме ограничиваются описанием заболевания у детей от 2 до 9 мес. Начинается оно обычно в возрасте от 2 до 4 мес. Большинство детей с заболеваниями средней тяжести и тяжелыми требуют обязательной госпитализации.

Запор, вызванный парасимпатолитическим эффектом токсина, наиболее часто является первым симптомом заболевания. Он сохраняется в течение нескольких дней после начала болезни. У большей части больных этот симптом часто оценивают лишь ретроспективно. Последующие клинические симптомы внезапно или постепенно появляются через несколько дней после начала запора в виде отказа от еды и потери аппетита, летаргии, генерализованной мышечной гипотонии. Ребенок перестает держать головку, сосать, его крик становится слабым, ослабевают и исчезают спонтанные движения, появляется птоз, расширяются зрачки. Общая мышечная слабость и гипотония обычно предшествуют началу дыхательной недостаточности, развивается нисходящий нервно-мышечный паралич, стартовый с черепных нервов с бульбарным парезом, в последующем в патологический

Пищевой ботулизм

Инкубационный период после употребления зараженной токсином пищи может быть от нескольких часов до 8 суток. В основном считается, что чем он короче, тем более тяжелое и затяжное течение будет иметь заболевание.

Симптомы обычно появляются в пределах 36 часов после приема пищи. Ранними симптомами считаются признаки влияния токсина на ЖКТ: тошнота, рвота, абдоминальные колики. Позднее ведущим расстройством становится запор. После первоначальных диспептических нарушений появляются симптомы пищевого ботулизма в виде дисфункции черепных нервов (диплопия, дисартрия, дисфагия). Зрачки могут быть либо нормальных размеров, либо фиксированные и расширенные, их рефлекторная реакция обычно угнетена, но симметрична. Отмечается паралич аккомодации, птоз, а также частичная потеря

процесс вовлекается дыхательная мускулатура. Сильная мышечная слабость в 50—90% случаев приводит к декомпенсированной ДН. Не у всех детей заболевание прогрессирует до развития пареза дыхательных мышц. Медленное течение младенческого ботулизма также возникает у детей, находящихся на искусственном вскармливании; у младенцев, получающих естественное кормление грудным молоком, заболевание преимущественно развивается постепенно, что позволяет оказать им своевременную помощь. После того как нарастание мышечной слабости прекращается (в течение нескольких дней она достигает максимального развития), состояние больного остается относительно стабильным, по крайней мере до 12 недель, а затем постепенно улучшается. Выздоровление связано с появлением новых окончаний нервных волокон, новых нервно-мышечных бляшек (Duchen L., 1972). Детям с прогрессирующей дыхательной недостаточностью может в течение нескольких месяцев требоваться вспомогательная ИВЛ и при необходимости трахеостомия.

В очень тяжелых случаях инфантильный ботулизм может быть сходен с синдромом внезапной смерти.

Около 10% детей с инфантильным ботулизмом имеют признаки вегетативной дисфункции: гиперемия кожи, тахи- или брадикардию, колебание системного артериального давления. От активного лечения этих расстройств следует отказаться, так как они могут разрешиться спонтанно.

В тяжелых случаях происходит ослабление слуха до полной глухоты. К парасимпатолитическим эффектам относят уменьшение образования слюны и слез с сухостью слизистых оболочек. Возможна задержка мочи из-за атонии мочевого пузыря.

Мышечная слабость нарастает в нисходящем симметричном направлении и может быть более выражена в проксимальных частях конечностей. В тяжелых случаях процесс обязательно захватывает дыхательную мускулатуру с последующей гиповентиляцией и ОДН. Несмотря на выраженную слабость соматических мышц, у больного сохранено сознание, если центральная нервная система не пострадала от вторичных расстройств, вызванных гипоксией.

Центр по контролю за заболеваемостью (США) предложил перечень из 5 кардинальных признаков, помогающий поставить диагноз пищевого ботулизма (табл. 59).

**Пять кардинальных признаков пищевого ботулизма
(Центр по контролю за заболеваемостью)**

Отсутствие лихорадки, если у больного нет сопутствующих бактериальных осложнений.

Нормальный интеллектуальный статус.

Нормальная или замедленная частота пульса.

Отсутствие чувства онемения, парестезий и чувствительных расстройств.

Неврологические нарушения обычно симметричны.

Центр по контролю за заболеваемостью. Ботулизм в США 1899—1977. Handbook for epidemiologist, clinicians and laboratory workers / May 1979.

У больных с ОДН необходима ИВЛ, в основном продолжающаяся от 2-х недель до 3 мес. Более длительный период требуется для окон-

чательного выздоровления. Двигательные нарушения сохраняются в течение 13 мес после появления первых симптомов.

Раневой ботулизм

Раневой ботулизм возникает после заражения раны анаэробным микроорганизмом, вслед за этим его нейротоксин проникает через раневую поверхность в кровь и в периферическую нервную систему. Поэтому ранние симптомы со стороны ЖКТ не проявляются. Этот вид ботулизма может возникнуть у травмированных детей и подростков, отравившихся различными нейротропными ядами и упавшими на землю.

Инкубационный период при раневом заражении обычно равен 7 дням, но может коле-

баться от 4 до 14 дней. При этой форме ботулизма ранними симптомами являются признаки бульбарного паралича, осложненного диплопией, птозом и, как правило, дисфагией. В недавнем прошлом по отчетам некоторых исследователей все случаи ботулизма, возникающие после ранения, кончались неблагоприятно. Возбудитель выделяли из раны или тканей приблизительно в 50% случаев. Идентифицировать циркулирующий токсин в сыворотке крови удавалось еще реже.

Диагноз и дифференциальный диагноз ботулизма

Диагноз всех форм ботулизма основывается на распознавании клинических симптомов в сочетании с соответствующим подтверждающим тестированием. Острые двигательные расстройства с ранним вовлечением бульбарных центров с последующей нисходящей симметричной мышечной слабостью подтверждают ботулизм.

Уровни электролитов сыворотки крови и цереброспинальной жидкости в большинстве случаев нормальные. Электрофизиологические исследования могут быть особенно полезны в диагностике ботулизма. Электромиография выявляет типичную картину: короткий малоамплитудный потенциал действия нервно-мышечных структур. Вызванные потенциалы действия мышц под влиянием быстрой повторной стимуляции нервов показывают типичную нарастаю-

щую реакцию в отличие от данных, наблюдающихся при миастении. Данные о нормальной скорости проведения импульса по периферическому нервному волокну отличают ботулизм от нарушений проводимости, наблюдаемых при полирадикулоневрите. Применение антихолинэстеразных средств, таких как неостигмин или эдрофониум, не приводит к увеличению мышечной силы.

Диагноз может быть подтвержден биологическим тестированием: скормливание зараженной пищи мышам и последующее устранение симптомов ботулизма антиботулинической сывороткой.

В таблице 60 приведен перечень заболеваний, с которыми чаще всего приходится проводить дифференциальную диагностику ботулизма в клинической практике.

Дифференциальный диагноз ботулизма

Таблица 60

Системные расстройства

Сепсис/менингит
 Электролитные нарушения
 Метаболическая энцефалопатия
 Синдром Рея
 Отравления — ФОС, тяжелыми металлами
 Гипотиреозидизм
 Подострый некротизирующий энцефаломиелит
 Органическая ацидурия

Нервно-мышечные расстройства

Полиомиелит
 Младенческая спинальная мышечная атрофия
 Острая полинейропатия — Синдром Гиллиан-Барре,
 Дифтерия
 Клещевой энцефалит
 Врожденная злокачественная миастения
 Мышечная дистрофия — врожденная, миотоническая дистрофия
 Врожденная миопатия

Brown LW. Infant botulism. Adv. Pediatr. 1981; 28:41

Дифференцировать ботулизм от органической ацидурии, отравлений солями тяжелых металлов или инсектицидами, от сепсиса, менин-

гита, первичной миопатии и полиомиелита позволяют соответствующие скрининг-тесты и клиническое наблюдение.

Лечение

Первая медицинская помощь при пищевом ботулизме сводится к стимуляции рвотного рефлекса, назначению слабительных средств и тщательному наблюдению за больным. При младенческом ботулизме применение слабительных средств и клизм не эффективно, опасно и противопоказано. Продуцированный клостридиями токсин уже всосался и находится в тканях.

Младенца с предполагаемым ботулизмом, проявляющимся признаками мышечной слабости, следует немедленно госпитализировать в отделение интенсивной терапии (ИТ) для мониторинга витальных функций, прежде всего на предмет раннего выявления апноэ или брадикардии.

В отделении ИТ необходимо тщательное поддерживающее лечение. Так как кашлевой и глотательный рефлексы у ребенка могут быть угнетены, существует опасность аспирации, не должно быть никаких попыток кормления больного через рот. Следует провести оценку механики и резерва дыхания. При опасности дыхательной недостаточности перед промыванием желудка у больных с пищевым ботулизмом показана эндотрахеальная интубация трубкой с надувной манжеткой. Холинолитическое влияние токсина возбудителя на мочевой пузырь может вызвать задержку мочи и потребует декомпрессию и постоянную катетеризацию мочевого пузыря.

Основой лечения всех форм ботулизма являются своевременная профилактика расстройств

дыхания и респираторная терапия. Из-за бульбарных расстройств, типичных для всех форм ботулизма, рекомендуют проведение эндотрахеальной интубации с учетом того, что у больного имеется ослабление защитных рефлексов с верхних дыхательных путей. Продолжительность интубации трахеи у детей с ботулизмом крайне вариабельна. Поэтому чаще используют назотрахеальную интубацию. За ней может последовать элективная трахеостомия.

Показанием к началу ИВЛ являются альвеолярная гиповентиляция, гиперкапния. Признаки тяжелого повреждения глазодвигательного нерва обычно свидетельствуют о необходимости начала активного лечения ОДН. У детей старшего возраста при постельном режиме исследование форсированной жизненной емкости и максимального отрицательного инспираторного давления применяют как средство для оценки силы дыхательной мускулатуры. Нарушение этих параметров служит ранним свидетельством угрожающих симптомов ДН и требует использования вспомогательной ИВЛ.

Заболевший младенец не требует лечения антибиотиками (через рот или парентерально), так как доказана их неэффективность. Исключения составляют ситуации с развивающимися бактериальными осложнениями. Если в таких случаях абсолютно показаны аминогликозиды, то их следует применять только в условиях ОРИТ под контролем персонала, способного обеспечить нормальную вентиляцию легких:

Список основной литературы к главе 6

- Абезгауз А. М. Ботулизм // Отравления в детском возрасте / Ред. И. В. Маркова. А. М. Абезгауз — М.: Медицина, 1977. — С. 237—239.
- Алексеев В. Г. Отравления различными видами грибов // Клинич. мед. — 1993. — № 5. — С. 63—65.
- Афанасьев В. В., Бидерман Ф. М. Стандарты оказания помощи при острых отравлениях. — Изд. СПб МАПО, 1998.
- Бердыева А. Т. Змеиные укусы, их токсическое действие и меры оказания помощи при укусах змей. — Ашхабад, 1972.
- Гусинин Н. А. Токсикология ядовитых растений. — М., 1962.
- Дикорастущие растения и грибы в медицине и кулинарии / Ред. Э. А. Нечаев. — М.: Воениздат, 1994. — 448 с.
- Исхаки Ю. Б., Живоронков А. А. Яд змеи гюрзы. — Душанбе, 1968.
- Локай В. И., Шуст И. В., Богинчук А. И. Пищевые отравления бледной поганкой у детей // Вопр. охр. мат. — 1973. — № 5. — С. 87—88.
- Лужников Е. А. Острые грибные отравления в Российской Федерации в 1990—1992 годах — мифы и реальность // Токс. вестник. — 1993. — № 3. — С. 12—14.
- Людевиг Р., Лос К. Острые отравления. — М.: Медицина, 1983. — 960 с.
- Могош Г. Острые отравления. — Бухарест, 1989.
- Могош Г. Острые отравления // Медицина и физкультура. — 1989.
- Омиров Ш. М. К вопросу о механизме действия яда кобры на свертывающую систему крови // Уч. зап. Горьк. ун-в. — Горький, 1974. — Вып. 175. — С. 91—94.
- Пирменов В. И. Укусы змей и других ядовитых животных // Сов. медицина. — 1968. — № 9. — С. 113—118.
- Пигулевский С. В. Ядовитые животные. — Л., 1975.
- Пулатов А. Х., Хан И. Б. Укусы ядовитых змей у детей (первая помощь и лечение: Методич. письмо. — Душанбе, 1972.
- Слеваков Г. М. Берегись ядовитых животных. — Л., 1975.
- Суходолова Г. Н., Страхов С. И. Особенности эндогенной интоксикации при острых отравлениях грибами у детей // Эндогенные интоксикации: Тез. Международн. сессии. — СПб., 1994. — С. 50—51.
- Центр по контролю за заболеваемостью. Ботулизм в США 1899 — 1977 // Handbook for epidemiologists, clinicians and laboratory workers. — May 1979.
- Ackerman A. D. Specific Infectious diseases of interest to the intensivist // Handbook of pediatric intensive care / Ed. M. C. Rogers M. A. Helfaer et al. — Baltimore: Williams and Wilkinson, 1956. — P. 449—501.
- Arnon S. Infant botulism // Ann. Rev. Med. — 1980. — V. 31. — P. 541—560.
- Arnon S., Midura T., Damus K., Wood R., Chin J. Intestinal infection and toxin production by *Clostridium botulinum* as one cause of sudden infant death syndrome // Lancet — 1978. — V. 1. — P. 1273—1277.
- Brent J. New Herb induced hepatotoxic syndromes (abstr.17) // 18 International Congress of EAPCCT. — Zurich, 1998.
- Brown L. W. Infant botulism // Adv. Pediatr. — 1981. — V. 28.
- Chirossi M., Di Pietro P., Marchi A., Messi G., Gallone G., Pelsino V. Mushroom poisoning in children // Vet et Hum. Toxicol. — 1993. — V. 35, № 4 — P. 331.
- Duchen L. Motor nerve growth induced by botulinum toxin as a regenerative phenomenon // Proc. R. Soc. Med. — 1972. — V. 65. — P. 196—197.
- Evans B., Bock M., Rittle K. et al. Design as a potent orally effective, non peptidate antagonists of the peptide hormone cholecystokinin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA — 1986. — V. 83. — P. 4918—4922.
- Falch G., Graebner R., Sato S. Failure of guanidine therapy in botulism A // N Engl J Med. — 1971 — V. 285. — P. 773—776.
- Haberman F. Bee and wasp venoms // Science — 1972. — V. 177, № 4046. — P. 314—322.
- Hokfelt T., Zhong X. Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications // Trends Neurosci — 1994. — V. 17. — P. 22—30.
- Ilubenova F. Pregnancy and intoxication (abstr. 111) // 18 International Congress of EAPCCT — Zurich, 1998.
- Istre G., Compton R., Novolny Th. et al. Infant botulism: Three cases in a small town // Am. J. Dis. Child. — 1986. — V. 140, № 10. — P. 1013—1014.

- Koppel C. Clinical Symptomatology and Management of Mushroom Poisoning: Review // *Toxicol.* — 1993 — V. 31 (12). — P. 1513—1540.
- Kroncke K. D., Fricker G. Alfa-Amanitin Uptake into Hepatocytes // *The Journal of Biol. Chem.* — 1986 — V. 261 (27 Sept.). — P. 12562—12567.
- Leng-Peshlow E., Strenge-Hesse A. The Milk Thistle and Silymarin as Hepatic Therapeutic Agents // *Zeitschrift für Phytotherapie.* — 1991. — № 12. — P. 162—174.
- L'Hommedieu C., Polin R. A. Progression of clinical signs in severe botulism: therapeutic implications // *Clin. Pediatr.* — 1981. — V. 20. — P. 90.
- Racheky I., Banner W., Dansky J., Tong Th. Treatment for *Centruroides exilicauda* envenomation // *Amer. J. Dis. Child.* — 1984. — V. 138, № 12. — P. 1136—1139.
- Russell F. Prevention and treatment of venomous animal injuries // *Experientia.* — 1974. — V. 30. — P. 8—12.
- Steinberg R., Brun P., Fournier M. et al. SR 48692, a non-peptide neurotensin receptor antagonist differentially affects neurotensin-induced behavior and changes in dopaminic transmission // *Neuroscience.* — 1994. — V. 59. — P. 921—929.
- Trestrail J. H., Lampe K. F. Mushroom Toxicology Resources Utilized by Certified Regional Poison Centers in the United States // *Toxicology* — 1990. — V. 28 (2). — P. 169—176.

7. ОТРАВЛЕНИЯ ВИТАМИНОПРЕПАРАТАМИ

7.1. Отравление витамином Д

Эргокальциферола масляные и спиртовый растворы, драже эргокальциферола, видехол, оксидевит

Общие положения

Основная причина интоксикации витамином Д — превышение курсовых профилактических и лечебных доз, а также шаблонное назначение общепринятых доз без учета возраста, индивидуальных особенностей и состояния ребенка, характера вскармливания, времени года, климатических условий. Чаше отравление развивается при использовании спиртового раствора эргокальциферола, когда открытый флакон плохо, закрывают происходит испарение спирта и повышение концентрации витамина.

Интоксикации витамином Д способствуют: раннее искусственное и смешанное вскармливание, одновременное назначение препаратов кальция, пищи, богатой кальцием (кальцинированный творог), ультрафиолетовое облучение, а также активная антенатальная профилактика рахита путем введения беременной

повышенных доз витамина Д (Бельгова И. Н., 1977).

F. Greeg с соавт. (1984) наблюдали женщину, употреблявшую чрезмерные дозы витамина Д во время всей беременности и после нее. В ее молоке обнаружен витамин Д в концентрации 7000 МЕ/л (вместо менее 20 МЕ/л в норме). У ребенка этой женщины отмечены множественные эндокринные нарушения, в плазме крови (в возрасте 11 дней) концентрация кальция равна 11,4 мг/дл (вместо 9—11 в норме)

Тяжелая интоксикация может возникнуть у ребенка при назначении ему «ударных» доз витамина, но может быть и при правильном назначении общепринятых профилактических доз у детей с повышенной чувствительностью к этому витамину, особенно у детей с идиопатической гиперкальциемией.

Патогенез и клиническая картина

Интоксикацию вызывает не сам витамин Д, а его метаболиты. Сначала в печени под влиянием 25-гидроксилазы витамин Д₂ и Д₃ превращаются в 25-гидроксиколекальциферол-кальцидиол, затем в связи со специальным «белком, связывающим витамин Д» кальцидиол циркулирует в крови, являясь в основном транспортной формой витамина. Из крови он поступает в почки, в клетках проксимальных канальцев которых он, под влиянием α -гидроксилазы, превращается в 1,25-дигидроксиколекальциферол-кальцитриол. Этот метаболит в 100—1000 раз активнее кальцидиола и витамина Д. В почках же под влиянием 24-гидроксилазы происходит образование (из 24, 25 (ОН)₂Д₃) 24, 25-дигидроксиколекальциферола [24, 25 (ОН)₂Д₃]. Только что названный метаболит образуется в значительно больших количествах, чем кальцитриол. В физиологических условиях кальцитриол циркулирует в крови в концентрации 20—70 пг/мл, а 24, 25 (ОН)₂Д₃ — в концентрации 1, 2—4 нг/мл.

Эти метаболиты рассматривают как гормоны, они и влияют на фосфорно-кальциевый и другие виды обмена.

При гипervитаминозе преобладает эффект кальцитриола. Он активизирует функцию остеокластов, происходит интенсивное рассасывание фосфорнокислых солей кальция в костях, что приводит к повышению уровня Ca^{++} в плазме крови, чему способствует повышенное всасывание его из кишечника и реабсорбция в почках. Избыток кальцитриола, а возможно и других метаболитов витамина Д, повреждает клеточные мембраны, повышает освобождение из них жирных кислот, возрастает образование свободных радикалов кислорода, приводящих к дальнейшему повреждению клеточных и субклеточных мембран, образованию метаболитов перекисного окисления липидов. В результате нарушается транспорт ионов калия и магния в клетки, падает их внутриклеточная концентрация. Это ухудшает деятельность многих органов и тканей, особенно сердца. Ослабевают сокращения миокарда, может развиться аритмия сердечной деятельности, ухудшается гемодинамика.

Повреждение мембран лизосом освобождает содержащиеся в них ферменты, которые повреждают и даже вызывают гибель клеток, что

тоже нарушает функцию различных органов, в том числе печени, почек. В итоге страдает метаболическая и экскреторная их функция. Гиперкальциемия приводит к кальцинозу стенок крупных сосудов, клапанов сердца.

По клиническому течению выделяют 3 степени интоксикации: легкая, среднетяжелая и тяжелая (Барлыбаева Н. А., Струков В. И., 1974). При легкой интоксикации наблюдают понижение аппетита (наиболее ранний признак отравления), замедление нарастания веса, повышенную раздражительность, полидипсию, полиурию, кальциурию (положительная проба Сулковича). В крови значительных биохимических изменений еще нет. Дальнейший прием препарата приводит к развитию интоксикации средней тяжести. При этом значительно снижается аппетит, появляется рвота (1—2 раза в сутки), остановка в нарастании веса, изменения в функции сердечно-сосудистой системы, (тахикардия, приглушение тонов, нежный систолический шум) появляются отчетливые изменения в биохимических анализах крови (см. ниже). При тяжелой форме интоксикации рвота носит упорный характер, она возникает почти после каждого кормления. У ребенка отмечают обезвоживание, значительную потерю веса, гипотрофию, вялость, общую адинамию, мышечную гипотонию, сонливость, на фоне которой периодически возникает резкое беспокойство, иногда тонико-клонические судороги. Нарушается функция сердечно-сосудистой системы: артериальное давление повышено, тоны сердца приглушены, систолический шум, разлитой сердечный толчок, расширение границ сердца, иногда аритмия. На ЭКГ — расширение комплекса QRS, уменьшение электрической систолы, укорочение интервала ST. Кожные покровы бледные, отмечается цианоз и похолодание конечностей, одышка, пульсация сосудов шеи и эпигастрия. Появляется почечный синдром: гематурия, лейкоцитурия, протеинурия, повышение уровня остаточного азота. При отсутствии своевременного лечения может развиваться острая почечная недостаточность.

Лабораторными исследованиями обнаруживают гиперкальциемию, кратковременную гиперфосфатемию, сменяющуюся стойкой гипофосфатемией, гиперхолестеринемию, гиперпротеинемию (несмотря на гипотрофию). Активность щелочной фосфатазы снижена. При явлениях по-

чечной недостаточности повышается остаточный азот в крови.

В моче повышено содержание кальция, обнаруживают белок, лейкоциты, единичные эритроциты, гиалиновые цилиндры (Бельцова И. И., 1977).

Рентгеноскопия трубчатых костей обнаруживает у большинства больных остеопороз диафизарной части, реже — усиленную кальцификацию эпифизов костей голени и предплечий, утолщение их кортикального слоя.

М. Navaggio с соавт. (1985) наблюдали 24 ребенка в возрасте 1—13 лет с явлениями гипервитаминоза Д. В острый период у них отмечали нарушения функции почек, ЦНС, желудочно-кишечного тракта, тяжесть которых находилась в зависимости от принятых суммарных доз витамина. Тяжесть последствий интоксикации находилась в зависимости от длительности интоксикации. Гиперкальциемию в 86% легко корригировали в течение месяца специальной диетой (со сниженным содержанием кальция), введением кортикостероидов и/или фуросемида. 2 детей умерли в острый период. У 22,7% наблюдали тяжелые последствия: у 5 детей — хроническая почечная недостаточность, 1 ребенок вынужден находиться на гемодиализе, у 3 детей — низкий коэффициент интеллектуального развития.

F. Pfaffenschlager (1964) описал отдаленные последствия гипервитаминоза Д, возникшего у девочки в возрасте 8 лет. В возрасте 20 лет, то есть через 12 лет после перенесенного острого гипервитаминоза, у нее во время беременности развилась декомпенсированная почечная гипертензия (артериальное давление 220/160). У нее обнаружены изменения функции почек и строения костей черепа; в моче — белок, много гиалиновых цилиндров, лейкоцитов. Остаточный азот — 49 мг%, ацидоз. При биопсии почек выявлены множественные мелкие рубцы с густой круглоклеточной инфильтрацией в корковом слое, частичное обызвествление эпителия канальцев и склеротические утолщения стенок артерий, особенно приносящих. При рентгеновском исследовании черепа обнаружены гиперостозы внутричерепных костных гребней и довольно обширная остеома серповидного отростка. Из-за угрозы недостаточности левого желудочка беременность была прервана, и больная пришла в состояние компенсации.

Лечение

Немедленно прекратить введение препаратов витамина Д. Если отравление возникло остро в связи с приемом высокой дозы препарата, следует назначить вазелиновое масло и поставить очистительную клизму.

Необходимо ускорить превращение витамина Д в неактивные метаболиты. Для этой цели назначают фенobarбитал, активирующий обезвреживающую функцию печени. Этому может способствовать инсулин с глюкозой. Фуросемид

ускорит выведение кальция с мочой, поскольку длительность его эффекта невелика. его надо назначать (в тяжелых случаях) два раза в день, несколько дней подряд, до нормализации уровня кальция в крови.

Уже давно при гипервитаминозе Д применяют магния сульфат. В старом наблюдении D. Lynch с соавт. (1964) сделано предположение о том, что слабость, тошнота, рвота и мозжечкового происхождения атаксия при интоксикации витамином Д связаны с недостаточным содержанием магния в нервной ткани. Это авторы подтвердили тем, что даже однократное введение магния сульфата приводило в течение суток к исчезновению тошноты и рвоты. Одновременно существенно увеличивалось выведение кальция с мочой. На ЭЭГ отмечали исчезновение диффузных медленных α -волн и восстановление нормальной биоэлектрической активности. Содержание кальция в течение 5 дней снизилось с 23,7 до 10,9 мг/дл.

Для профилактики кальцификации тканей назначают верапамил по 1 мг/кг в сутки. Для нормализации развития костей — витамины А и Е. Для ограничения рассасывания костей назначают кальцитрин (кальцитонин), вводя его подкожно или внутримышечно по 75 ЕД 2—3 раза в день (до нормализации уровня кальция в крови). Для устранения обезвоживания назначают обильное питье, а при необходимости — вливания плазмы, плазмозаменителей,

растворов глюкозы с изотоническим раствором натрия хлорида.

Глюкокортикоиды (преднизолон и др.) тормозят всасывание кальция из кишечника, ограничивают синтез мукополисахаридов в стенках сосудов, в которые откладывается кальций; они же стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, препятствуя токсическому влиянию на них метаболитов витамина Д. Стабилизирует клеточные мембраны и витамин Е, он же, как антиоксидант, устраняет влияние свободных радикалов кислорода на клеточные мембраны и тормозит в них перекисное окисление липидов.

Для улучшения сократительной деятельности сердца можно вводить сердечные гликозиды, следует только учесть, что на фоне гиперкальциемии чувствительность миокарда к ним повышена. Для устранения аритмии — антикальциевый препарат — верапамил. Для снижения артериального давления тоже можно использовать антикальциевые препараты типа нифедипина.

Для улучшения аппетита, пищеварения назначают горечи, соляную кислоту с пепсином или абомин (младшим детям), фестал. Одновременно надо назначить диету с ограниченным содержанием кальция. Ребенку надо назначать витамины для улучшения трофики тканей, ускорения роста: аскорбиновую кислоту, пиридоксин, тиамин, рибофлавин. Значительно улучшает аппетит, способствует функции печени и росту — карнитин.

7.2. Гипервитаминоз А

Ретинол, рыбий жир, этретинат (тигазон), изотретионин (реаккутан)

Общие положения

Гипервитаминоз А — сравнительно редкое, но тяжелое, длительное явление, нередко с летальным исходом.

Гипервитаминоз А — обычно результат приема чрезмерных доз ретинола или различных ретиноидов (этретината, изотретионина), назначенных, например, подросткам, в связи с акне или детям с некоторыми кожными заболеваниями. Длительное употребление ежедневно 50—100 тыс. ЕД витамина А и более высоких его доз может вызвать токсические эффекты и у взрослых, и у детей.

Но гипервитаминоз А может быть следствием и необычного питания, например, злоупотребления паштетом из печени кур (Carpenter Ph. et al., 1987). Следует обратить внимание на индивидуальную непереносимость витамина А. Так, Ph. Carpenter с соавт. (1987) сообщили о

семье из 5 человек, увлекавшейся паштетом из печени кур: гипервитаминоз развился у двух членов семьи, при этом один ребенок умер, у другого развилась тяжелая форма гипервитаминоза А, а у трех других членов семьи не наблюдалось никаких явлений передозировки. W. Farris, J. Erdman (1982) наблюдали юношу 16 лет, который по поводу акне употреблял ежедневно витамин А в обычной дозе 50000 ЕД, через два года у него развился тяжелый гипервитаминоз А.

Витамин А — объединенное название для ретинола, ретиналя и ретиноевой кислоты. Чаще в качестве лекарства употребляют ретинол, хотя за последнее время в дерматологии все шире используют ретиноиды этретинат и изотретионин (производные ретиноевой кислоты, оказывающие большее влияние на обмен и функцию кожи).

Токсикокинетика

Ретинола ацетат или пальмитат в тонкой кишке подвергается гидролизу, происходит отщепление ретинола, но он тут же снова образует эфиры с длинноцепочечными жирными кислотами (пальмитиновой или стеариновой) и в таком виде всасывается; в составе липопротеинов циркулирует в крови и захватывается печенью, депонируясь в ней. При необходимости гидролазы печени освобождают ретинол, кото-

рый соединяется со специальным синтезируемым в печени белком, связывающим ретинол, образуя с ним комплекс. Этот комплекс вступает в соединение с еще одним белком-транстиретином, и в таком виде все циркулирует в крови. В норме свободного ретинола и его эфиров в крови нет. При передозировке в крови появляется свободный ретинол — он и вызывает токсические эффекты.

Патогенез отравления

Свободный ретинол нарушает нормальную структуру и функцию клеточных и субклеточных мембран (митохондрий, лизосом), активируя свободно-радикальные реакции кислорода, перекисное окисление липидов. Все это повреждает структуру и функцию различных органов и тканей. Особенно страдает печень, в которой при гипервитаминозе А обнаруживают высокие его концентрации. В печени нарушаются обычные синтетические процессы, в частности синтез белков свертывающей системы крови, страдает обезвреживающая

ее функция. Может развиваться жировая дистрофия печени. В крови повышается активность печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы. Сосудистые сплетения в желудочках мозга интенсивно секретируют цереброспинальную жидкость, повышается внутричерепное давление со всеми соответствующими признаками. Появляются гиперостозы длинных трубчатых костей, сопровождаемые сильными болями. Нарушается обмен кожи и слизистых оболочек. У больных появляются десквамативные дерматиты, трещины губ.

Клиническая картина

Явления гипервитаминоза могут развиваться внезапно после длительного употребления ретинола или ретиноидов. У ребенка появляются тяжелые головные боли с тошнотой, рвотой, потерей аппетита, повышенной возбудимостью, сменяющейся летаргией. У ребенка отмечают сильные боли в животе, ногах, спине, напряжение мышц шеи. На коже обнаруживают явления дерматита, может быть блестящая эритематозная эксфолиативная сыпь; иногда алопеция. Нередко у детей повышается температура, увеличивается СОЭ. Все это может напоминать инфекционные или аутоаллергические заболевания. Для правильной постановки диагноза имеет значение анамнез, свидетельствующий о приеме высоких доз витамина А, и лабораторные исследования, осмотр глазного дна (отек зрительного сосочка), повышение внутричерепного давления.

При биохимическом обследовании ребенка выявляют гиперкальциемию (результат рассасывания костей под влиянием гидролаз лизосом) — повышенный уровень ретинола (не всегда очень высокий), но особенно высокий уровень эфиров ретинола, отношение свободного ретинола и его эфиров к белку, связывающему ретинол, превышает 2.

Витамин А медленно элиминирует из организма, в основном путем биотрансформации в печени. Поэтому после отмены препарата названные симптомы могут продолжаться, постепенно затухая, недели, месяцы и даже 1—2 года. Значительное облегчение, особенно в начале проявления интоксикации, дают люмбальные пункции. Их иногда приходится производить повторно, с промежутками в 2—4 дня (в острой фазе).

Лечение

Лечение гипервитаминоза А затруднено медленной элиминацией ретинола и ретиноидов. Есть рекомендации использовать маннитол для снижения внутричерепного давления. Но он проникает в мозговую ткань и через несколько часов может вызвать обратный ток жидкости и повышение внутричерепного давления выше исходных показателей (Farris W., Erdman J., 1982). Больным назначают глюкокортикоиды (преднизолон, декса-

метазон) для стабилизации клеточных и субклеточных мембран, сохранения целостности клеток, уменьшения перекисного окисления липидов. Витамин Е — типичный антиоксидант — уменьшает процессы свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов. Есть сведения о тератическом эффекте гормонопрепаратов щитовидной железы, вероятно тоже из-за торможения свободно-радикальных реакций.

Иллюстрации

Мальчик 4-х лет поступил в госпиталь с признаками повышенного внутричерепного давления, отеками лица и конечностей, болями в костях.

6 месяцев тому назад у него было воспаление верхних дыхательных путей. И ему были назначены ежедневные приемы витамина А в дозе 15 000 ЕД. Эту дозу он получал 3 месяца. За это время у него были эпизоды эритематозных папул на ягодицах и на наружной поверхности конечностей. Через 3 месяца частота респираторных явлений не снизилась, и дозу витамина А увеличили до 250 000 ЕД в день. Через 2 недели у ребенка появилась сильная головная боль, тошнота, рвота, боли в костях, слизистые губ покрылись волдырями и трещинами, развились беспокойство и гиперактивность. Мать прекратила все добавки. В течение 2 мес. состояние улучшилось, но за 4 дня до поступления в клинику у ребенка вновь появилась головная боль, боли в костях, отеки лица и конечностей, рвота, летаргия. Температура и артериальное

давление нормальные. Размеры печени увеличены, при офтальмологическом осмотре — отек зрительного соска. При лабораторном обследовании — выявлено повышение активности щелочной фосфатазы (272 ЕД/л). Сывороточный кальций — 11,3 мг/дл, сывороточный ионизированный Са — 5,54 мг/дл (в норме 4,2—5 мг/дл). Сывороточный витамин А — 1626 ЕД/дл (в норме — 65—276 ЕД/дл) (Lipre B. et al., 1981).

Юноша 16 лет принимал в течение 2 лет витамин А в ежедневной дозе 50 000 ЕД. Внезапно у него возникла головная боль, повторная рвота. При поступлении в больницу у него обнаружили кроме того напряженные мышцы шеи, сухую кожу, отек зрительного сосочка, трещины на губах, повышение внутричерепного давления. После пункции ему стало лучше, его выписали домой. Но через 3 дня состояние опять ухудшилось. Опять появилась тяжелая головная боль, тошнота, рвота, боли в животе и спине; отек зрительного сосочка, трещины на

губах. Пункцией удалили избыток ЦСЖ. В сыворотке крови у него выявлено повышение общего витамина А до 593 мкг/дл, сывороточного ретинола 120—150 мкг/дл, эфиров ретинола 473 мкг/дл. Внутричерепное давление 390 мм H_2O .

Ввели внутривенно 15,0 маннитола и в течение 24 часов 24 мг дексаметазона. Больше маннитол не вводили, так как после временного улучшения, связанного с обильным диурезом,

внутричерепное давление (через 20 ч) снова увеличилось до 470 мм H_2O . Дозы дексаметазона постепенно уменьшали на протяжении нескольких недель. Люмбальную пункцию повторяли несколько раз. За время болезни юноша потерял 11,3 кг массы тела. Но через 2 мес. после выписки вес восстановился (65 кг). Сухость кожи, напряжение мышц шеи исчезли через 6 недель, боли в животе и суставах прошли через 3 недели (Farris W., Erdman J., 1982.).

7.3 Отравление витамином Е Витамин Е (α-токоферол)

Общие положения

Витамин Е современные педиатры применяют очень широко, что связано с часто встречающимся его гиповитаминозом, преимущественно у новорожденных, особенно у недоношенных (Шабалов Н. П., Маркова И. В., 1993). Но гиповитаминоз Е может быть у детей любого возраста либо в связи с нарушением его усвоения (из-за недостаточного поступления жира с пищей, недостатка желчи в кишечнике), либо с интенсивным его расходом (при наличии в организме воспаления, гипоксии, гипероксии, ацидоза).

Витамин Е — активный антиоксидант, защищает липиды клеточных и субклеточных мембран от перекисного окисления, и этим способствует сохранению целостности мембран при многих патологических состояниях, в том

числе при воспалении, гипоксии, гипероксии, ацидозе.

Понятно стремление врача получить быстрый и четкий эффект α-токоферола, используя для этой цели не физиологические, а фармакологические (15—25 мг/(кг·сут)) дозы.

Длительно считали, что витамин Е — нетоксичное вещество. Однако сначала эксперименты на молодых животных, а затем трагедия, возникшая из-за назначения водорастворимого препарата витамина Е — Е-ферола в высоких дозах новорожденным детям, показали, что большие дозы витамина Е не только опасны, но могут вызвать гибель ребенка, особенно недоношенного (Balistein W. et al., 1986; Arrowsmith J. et al., 1987).

Механизм токсического действия

Высокие дозы витамина Е (100 мг/кг в сутки и выше) у недоношенных новорожденных способствуют возникновению, через 2—3 недели от начала введения, сепсиса и некротизирующего энтероколита, что является следствием торможения α-токоферолом процесса перекисного окисления липидов внутри фагоцитов, необходимого для уничтожения захваченных микроорганизмов. Учитывая недостаточное развитие иммунных процессов у детей этого возраста, торможение переваривания микроорганизмов в фагоцитах и приводит к активизации инфекционных процессов. К тому же обнаружено прямое токсическое влияние высоких концентраций витамина Е на мембраны клеток слизистой оболочки кишечника, печени, почек. Повреждение мембран нейтрофилов, тромбоцитов способствует их агрегации и снижению числа в крови.

Внутривенное введение Е-ферола новорожденным детям приводило к появлению у них

асцита, печеночной и почечной недостаточности, тромбоцитопении (ниже 60000 в мкл), азотемии (выше 40 мг/дл), гипербилирубинемии (выше 2 мг/дл) (Lorch V. et al., 1985), нарушало функции легких. На секции у таких детей обнаружены гепатомегалия, избыточное содержание витамина Е в печени.

Е-ферол, производившийся за рубежом, теперь запрещен к изготовлению и применению.

Но токсические эффекты могут возникнуть из-за превышения доз и обычных препаратов витамина Е, когда его содержание в сыворотке ребенка становится выше 3—6 мг/дл. У детей с такими концентрациями витамина Е в крови отмечают учащение случаев кровоизлияния в сетчатку (Rosenbaum A. et al., 1985), кровоточивость (следствие тромбоцитопении). На месте внутримышечного введения препаратов витамина Е нередко отмечают возникновение отека, эритемы, кальцификацию мягких тканей.

Таким образом, витамин Е при повышенном его расходе (воспаление, ацидоз, гипоксия, гипероксия) можно назначать в фармакологических дозах 30—50—100—300 мг в сутки (в зависимости от возраста) не дольше 5—7 дней, новорожденным не больше 10—

25 мг/(кг·сут). Превышение этих доз — опасно.

Для оказания помощи можно использовать глюкокортикоиды, стабилизирующие клеточные мембраны и препятствующие их повреждению.

Журнал
А. М.
А. М.
...балло
1993.
Arrow sm
an in
Carpente
tolera
Tarris W
Assoc
Greer F.,
cal do
Lippe B.,
eise t
Vazarro
irreve

Список основной литературы к главе 7

- Бельгова И. Н. Отравление витамином Д // Отравления в детском возрасте / Ред. И. В. Маркова, А. М. Абезгауз. — Л.: Медицина, 1977. — С. 248—251.
- Михов Х. Отравления у детей. — М.: Медицина, 1985. — 222 с.
- Шабалов Н. П., Маркова И. В. Антибиотики и витамины в лечении новорожденных. — СПб.: Технобэлт. — 1993. — 255 с.
- Arrowsmith J., Faich G., Tomita D. et al. Morbidity and mortality among low birth weight infants exposed to an intravenous vitamin E product. E-Ferol // Pediatrics. — 1989. — V. 83, № 2. — P. 244—249.
- Carpenter Th., Pettifor J., Russell R., Pitha J. et al. Severe hypervitaminosis A in siblings: evidence of variable tolerance to retinol intake // J. Pediatrics. — 1987. — V. 111, № 4. — P. 507—512.
- Farris W., Erdman J. Protracted hypervitaminosis A following long-term low-level intake // J. Amer. Med. Assoc. — 1982. — V. 247, № 9. — P. 1317—1318.
- Greer F., Hollis B., Napoli J. High concentrations of Vitamin D₂ in human milk associated with pharmacological doses of Vitamin D₂ // J. Pediatr. — 1984. — V. 105, № 1. — P. 61—64.
- Lippe B., Hensen L., Mendosa G., Finerman M., Welch M. Chronic Vitamin A intoxication. A multisystem disease that could reach epidemic proportion // Am. J. Dis. Child. — 1981. — V. 135, № 7. — P. 634—636.
- Navarro N., Acevedo C., Espinosa L., Pena A., Picazo M., Larrauri M. Intoxicacion por Vitamina D₃ y secuelas irreversibles // An. Esp. Pediatr. — 1985. — V. 23, № 2. — P. 99—106.

8. ОТРАВЛЕНИЯ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫМИ СРЕДСТВАМИ

8.1. Отравления левомицетином Левомицетин (хлорамфеникол)

Общие положения

Препарат выпускается в различных лекарственных формах: растворе, капсулах, порошках, мазях. Все они содержат различные количества левомицетина. По механизму противомикробного действия левомицетин сходен с эритромицином, клиндамицином, линкомицином, олеандомицином (нарушение взаимодействия пептидилтрансферазы и аминокислотных субстратов на уровне 50 S субъединицы рибосом). Однако молекула левомицетина содержит бензольное кольцо с нитрогруппой, что объясняет многообразные гематологические (и другие)

осложнения при применении его в различных дозах.

Отравления левомицетином чаще являются следствием передозировки, но могут возникать в результате особой биотрансформации, когда препарат превращается в токсические нитрозо- или гидроксилламинные метаболиты. А. Mulhall с соавт. (1988) подчеркивает, что токсические эффекты левомицетина могут возникнуть даже от обычных его терапевтических доз. Поэтому у детей младшего возраста необходимо контролировать его уровень в крови.

Токсикокинетика

Детям обычно назначают эфиры левомицетина — стеарат или пальмитат внутрь или натрия сукцинат внутривенно, однако возможны и другие пути его введения. Скорость накопления препарата в плазме и особенно достижение C_{max} изменяются в зависимости от пути введения, что имеет принципиальное значение в возникновении токсических эффектов, многие из которых дозозависимы:

— при назначении внутрь 1 г C_{max} достигает 10—13 мг/л в течение 1—3 ч;

— при назначении в вену 1 г C_{max} достигает 5—12 мг/л в течение 1 ч.

— при назначении в мышцу 25 мг/кг C_{max} достигает 20 мг/л в течение 1 ч.

Другие показатели кинетики представлены в табл. 61.

Считают, что левомицетин обладает «непредсказуемой» кинетикой (Krenzelok E., 1998, личное сообщение), параметры которой изменяются намного больше, чем у других соединений, в зависимости от возраста ребенка, сопутствующей терапии, наличия дисфункции почек, печени, гемодинамики.

Терапевтическим (противомикробным) и токсическим действием обладает только свободный

Некоторые показатели фармако(токсико)кинетики левомицетина

Таблица 61

Показатель	LD ₅₀ в/в	f (%)	Ae ₂₄ (%)	% связи с белками плазмы	Vd (л/кг)	T _{0.5} (час)	ЕС (мг/л)	LC (мг/л)
левомицетин	171 мг/кг (крысы) 117 мг/кг (кролики)	50—90	25* до 80**	50—60	0,9	4 (взрослые) 4—6 (дети старшего возраста) 10 (новорожденные 10 дней) 24 (новорожденные 1—2 дней)	5—20	более 25

* почками в неизмененном виде у взрослых.

** у детей.

левомецетин-основание. Оно должно освободиться под влиянием гидролаз сока поджелудочной железы и слизистой оболочки кишечника (при приеме через рот) или печени и почек (при парентеральном введении). Активность этих гидролаз у детей до 3 месяцев невелика, и освобождение активного основания левомецетина происходит медленно. Поэтому у детей названного возраста при приеме внутрь всасывание левомецетина происходит медленно, а после внутривенного введения до 70% сукцината левомецетина экскретируется в неизмененном виде с мочой.

Всосавшееся основание левомецетина способно проникать во все ткани, включая ЦНС, и вызывать как терапевтические (противомикробные), так и токсические эффекты, если его концентрация в крови оказывается слишком высокой. В печени левомецетин-основание подвергается биотрансформации, сначала подвергаясь восстановлению (нитрогруппа превращается в аминогруппу) а затем превращаясь в парные

эфиры с глюкуроновой или гликолевой кислотами. Эти эфиры легко растворяются в воде и экскретируются канальцами почек. У детей первых месяцев жизни (особенно до 3 месяцев) и биотрансформация левомецетина, и его экскреция канальцами почек происходят значительно хуже, чем у детей более старшего возраста. В результате повторных приемов антибиотика могут привести к накоплению в крови высоких концентраций левомецетина-основания, способных вызвать токсический эффект.

Левомецетин-основание может быть экскретировано почками и путем клубочковой фильтрации, но даже у взрослых этот путь элиминации антибиотика имеет очень небольшое значение, так как названным способом выводятся всего 5—15% принятой дозы.

Опасной для детей до 3 мес считается концентрация левомецетина в крови выше 20—25 мг/л, у детей более старшего возраста (4 мес—11 лет) — 30—80 мг/л.

Патогенез отравления

У новорожденных, особенно недоношенных детей, уже в концентрации 20—25 мг/л левомецетин может вызвать «серый коллапс». Он является следствием нарушения синтеза митохондриальных белков-ферментов, приводящего к угнетению клеточного дыхания, образования АТФ, необходимого для деятельности всех тканей. Особенно недостаток АТФ сказывается на деятельности сердца, ухудшается его сократительная функция, падает артериальное давление, возникает дыхательный дистресс. Нарушение тканевого дыхания является причиной и мышечной гипотонии, вздутия живота, серой окраски кожи. Пря-

мое угнетение НАДН-оксидазы и цитохромных энзимов митохондрий тканей, особенно в печени, нарушает метаболизм в гепатоцитах, снижает клиренс молочной кислоты. Ее накопление приводит к метаболическому ацидозу (рН может быть <7,0) и усугублению нарушений циркуляции крови, возникших из-за ослабления деятельности сердца. Этот метаболический ацидоз не удается устранить вливанием растворов натрия гидрокарбоната. В крови повышается активность АСТ (иногда до очень высоких цифр, выше 9000 ЕД/л), удлиняется протромбиновое время, быстро падает содержание фибриногена. В крови обнару-

Таблица 62

Факторы риска при назначении левомецетина

Фактор риска	Примечание
1. Болезни сердца у детей с инфекционными заболеваниями	развитие «серого синдрома» при назначении препарата в дозах 7—100 мг/кг, токсическая миокардиодистрофия
2. Болезни печени и почек	нарушение экскреции левомецетина, накопление его концентрации в плазме крови, угнетение цитопоза
3. Дети с муковисцидозом	неврит зрительного нерва
4. Дети с недостаточной активностью глюкуронилтрансферазы, обеспечивающей конъюгацию левомецетина с глюкуроновой кислотой (дети до 3—4 недель)	образование нитрозосаминовых и гидроксисаминовых метаболитов
5. Дети с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	гемолитическая анемия
6. Назначение больших доз препарата (более 60 мг/кг в сутки), или достижение его критических концентраций в плазме крови (более 25 мг/л), способных блокировать ферменты окислительного фосфорилирования	«серый синдром», дискразии крови

живают также гипогликемию, гиперкалиемию (> 8 мэкв/л).

Ухудшение функции печени, выявляемое по резкому повышению АСТ, — плохой прогностический признак (Stevens D. et al., 1981). Описанная картина интоксикации может развиваться и в более старшем возрасте

при приеме чрезмерно высоких доз (75–100 мг/(кг·сут)) препарата или при заболеваниях печени, нарушающих биотрансформацию антибиотика.

В табл. 62 приведены состояния, при которых назначение левомицетина является особенно опасным.

Клиническая картина

Различают клинические варианты развития интоксикации при приеме левомицетина, при которых доминируют:

- а) гематологические нарушения;
- б) «серый синдром» («синдром серого лица»);
- в) желудочно-кишечные расстройства.

Следует еще раз подчеркнуть, что чаще всего отравления левомицетином происходят при его назначении на фоне инфекционных заболеваний у детей, уже пролеченных антибиотиками других групп.

А. Существуют два клинических варианта течения гематологических осложнений:

— обратимое, дозозависимое угнетение гемопоэза (белого, красного, тромбоцитарного ростков крови). Развитие цитопений возникает спустя некоторое время после начала терапии левомицетином, и в большей степени связано с энтеральным назначением препарата. Нарушение синтеза хелатазы может приводить к увеличению концентрации железа в плазме крови таких детей, вследствие нарушения его инкорпорации с составом гема. Клиническая картина анемии проявляется ретикулопенией (5–7 дни после назначения левомицетина), снижением уровня гемоглобина, увеличением концентрации железа в плазме крови, вакуолизацией эритроцитов, появлением гранулоцитарных их форм. Лейкопения в основном проявляется развитием стоматита, глоссита, присоединением вторичных инфекций; тромбоцитопения — кровоточивостью. Отмечено, что дети, у которых возникли представленные выше осложнения в ответ на лечение левомицетином, составляют в последующем группу риска в плане возникновения миелобластической лейкемии (Gilman A., 1996);

— развитие практически летальных реакций идиосинкразии, которые проявляются апластической анемией, причем возникновение последней происходит в том числе после прекращения приема антибиотика, является дозозависимой токсической реакцией, которую связывают с нитробензоловой частью молеку-

лы препарата. Частота возникновений реакций 2-го типа 1:30 000 (Gilman A., 1996).

Б. Возникновение «серого синдрома» — угнетение сознания, сердечно-сосудистый коллапс, нарушения дыхания — коррелирует с увеличением концентрации левомицетина в плазме крови. У новорожденных детей при назначении в дозах 15–50 мг/кг (с токсическими концентрациями в плазме крови более 25 мг/л). У старших подростков при назначении левомицетина в дозах более 50 мг/кг (с токсическими концентрациями более 50 мг/л). В среднем, t_{max} в течение которого C_{max} нарастает до уровня токсических, составляет от 6–12 ч до 4–6 дней после последнего назначения препарата. Особо следует отметить, что парентеральное назначение левомицетина (по сравнению с энтеральным) осложняется развитием «серого синдрома» намного чаще. Вначале — в течение первых суток — возникает рвота, диарея, отказ от сосания груди, нарушение ритма дыхания (одышка), метаболический ацидоз при анализе КОС, особенно у детей с сопутствующей патологией печени. Дети более старшего возраста жалуются на онемение пальцев рук и двоение в глазах. На вторые сутки ребенок «загружается», кожный покров становится пепельно-серым, резко снижается температура тела, возникает СМСВ и шок за счет нарушения сопряжения окисления и фосфорилирования и дополнительного угнетения ферментов дыхательной цепи (Fripp et al., 1983). Следует отметить, что «серый синдром» возникает и у взрослых при приеме больших доз левомицетина.

Летальность при этом заболевании достигает 40%, при успешном лечении выздоровление без последствий.

В. Желудочно-кишечные нарушения являются наиболее благоприятными проявлениями токсического действия препарата. Диарея и нарушение всасывания могут приводить к развитию дизгидрий, однако по сравнению с дискразиями крови или «серым синдромом» они менее опасны для жизни ребенка.

Лабораторные, функциональные и химико-токсикологические исследования

Включают обязательный, каждодневный контроль картины крови, КОС, ЭКГ, функции печени и почек, уровня глюкозы в крови, температуры тела ребенка; при развитии анемии

необходимо контролировать уровень свободного железа в плазме крови. Определение концентрации левомицетина проводят в крови и моче

Дифференциальная диагностика

Тошнота, рвота, диарея — являются основными признаками, которые влекут за собой диагностические ошибки. При интоксикации левомицетином диплопия, парестезии, снижение темпе-

ратуры тела, а также тщательный сбор анамнеза имеют принципиальное значение. Химико-токсикологическая диагностика служит окончательным подтверждением принятому диагнозу

Лечение

Лечение острого отравления левомицетином — очень трудная задача, так как у больных нарушен синтез ферментов, участвующих в дыхании тканей.

Надо постараться как можно скорее удалить левомицетин из кровеносного русла, пока не возникли необратимые изменения в тканевом дыхании. Для этой цели применяют гемоперфузию. По данным S. Maueg с соавт. (1980), период полувыведения левомицетина у 8-дневного новорожденного во время гемоперфузии через активированный уголь был равен всего 1,2 ч, то есть значительно ускорен (в норме период полувыведения левомицетина у детей до 10 дней колеблется от 10 до 36 ч; (Glazer J. et al., 1982). Заменное переливание крови — менее эффективно (см. пример). Одновременно надо проводить симптоматическую терапию, уменьшающую тканевую гипоксию и стабилизирующую гемодинамику (см. том I, глава 9): оксигенотерапия и перевод больного на ИВЛ, инфузионную терапию с коллоидными низкомолекулярными препаратами, постоянное введение инотропов быстрого действия (допамин, добутрекс).

На основании токсикодинамики можно порекомендовать применение ряда антигипок-

сантов, способствующих тканевому дыханию в условиях гипоксии и повышающих устойчивость к ней всего организма. К таким препаратам относятся: ГОМК, пирацетам, гутинин, глутаминовая или аспарагиновая кислота (их препараты — аспаркам и панангин), пиридоксальфосфат, кокарбоксилаза, рибофлавина моноклеотид, липоевая кислота, цитомак и пр. Можно рекомендовать мембраностабилизирующие средства, в частности эссенциале, повышающее к тому же устойчивость к гипоксии. Опыта клинического применения перечисленных препаратов при острой интоксикации левомицетином — нет, но все они хорошо зарекомендовали себя при состояниях острой гипоксии иного происхождения.

После выведения ребенка из острой фазы интоксикации надо позаботиться о профилактике и ликвидации гипохромной анемии и гипотрофии. Они являются следствием угнетения митохондриальных ферментов, в частности нарушения синтеза феррохелатазы, ответственной за финальную стадию синтеза гема. В результате нарушается синтез геминовых ферментов, миоглобина, цитохромов. В крови ребенка можно обнаружить ретикулоцитопению, снижение уровня гемоглобина, повышение

Таблица 63

Сочетания левомицетина с препаратами других групп

Производные кумарина, дифенин, хлорпропамид, тилбутамид*	увеличение концентрации препаратов и их $T_{0.5}$ за счет блокады левомицетином цитохромов P-450
Барбитураты, рифампицин	снижение концентрации левомицетина, особенно при введении рифампицина
Этанол	возникновение «алкоголь-тетрааминовых» реакций
Препараты железа, фолиевая кислота, вит. В ₁₂	отсроченная токсичность левомицетина
Противолейкемические средства, парацетамол	усиление гепатотоксических эффектов левомицетина

* в литературе имеются сообщения о развитии летальных исходов при сочетанном применении левомицетина с этими препаратами (Halpert J., 1982).

концентрации железа в сыворотке. В более тяжелых случаях отмечают нейтропению и тромбоцитопению. У детей с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы левомицетин может вызвать интенсивный гемолиз. Названные изменения кроветворения и гипотрофия могут пройти самостоятельно, после выведения левомицетина из организма, но для уско-

рения выздоровления необходимо назначение стероидных (феноболлин, ретаболил) и нестероидных (карнитин, оротат калия, липоевая кислота и пр.) анаболизантов.

Большое значение имеет сочетанное назначение препаратов других групп с левомицетином. В табл. 63 приведены некоторые из них, имеющие наибольшее токсикологическое значение.

Особенности течения токсикогенной и соматогенной фаз интоксикации, на которые следует обратить внимание

1. Фармако- и токсикокинетика левомицетина весьма вариабельны, поэтому его назначение следует проводить с осторожностью, взвешивая все «за» и «против».

2. При назначении препарата необходим тщательный контроль картины крови, наблюдение за температурой тела.

3. При появлении побочных эффектов (диареи, тошноты) прекратить введение препарата,

назначить энтеросорбенты, обеспечить определение концентрации левомицетина в плазме крови.

4. В соматогенной фазе и далее следить за картиной крови, помнить, что левомицетин способен вызывать отсроченные токсические эффекты!

5. При интоксикации препаратом тактикой выбора является проведение гемосорбции.

Пример

Мальчик в возрасте 7 нед. поступил в клинику с предположительным диагнозом менингит. За день до госпитализации у ребенка появились повышенная температура и раздражительность, дважды была рвота. При поступлении температура тела была 38,6°C, систолическое артериальное давление 90 мм рт. ст., в левой теменной области цефалогематома. Начато лечение ампициллином и хлорамфениколом (X). Через 24 ч температура нормализовалась. Однако на третий день лечения у ребенка появилась летаргия, тахипноэ, серый цвет кожи и отсутствие реакций на раздражения. Систолическое артериальное

давление снизилось до 40 мм рт. ст.; пульс — до 150 ударов в мин. Наступила остановка сердца. Произведена успешная реанимация. Концентрация X в сыворотке крови — 136 мкг/мл. Произведены два обменных переливания крови, концентрация X в крови снизилась до 116 мкг/мл. Однако клиническое состояние оставалось без изменений, несмотря на проведение вспомогательной вентиляции, введение жидкостей и вазоактивных веществ. Начаты гемодиализ и гемоперфузия; концентрация X снизилась через 4 ч до 29 мкг/мл. Однако еще через 5 ч мальчик умер от остановки сердца (Freundlich M. et al., 1983).

Отравл.
ми (АГ)
до внут
и или
банка с
и поч
из
отравлен

Токсик
табл. 65

Показатель
T ₃ (°C)
Новорожденный
Взрослый
При почечной недостаточности
Связь с белками
Зависимость от дозы
ЕС (мг/л)
LC (мг/л)
Гр. хожде
ф. т. плац
Равн. изфф
мкратн
Препарат

8.2. Отравления аминогликозидными антибиотиками

Амикацин, гентамицин (гарамицин), канамицин, мономицин, неомицин, нетилмицин, сизомицин, стрептомицин, тобрамицин (бруламицин, небуцин, обрамицин)

Общие положения

Отравление аминогликозидными антибиотиками (АГ — АБ) — обычно следствие ошибочного внутривенного введения слишком большой дозы или результат их кумуляции в организме ребенка с недостаточной выделительной функцией почек. Эти антибиотики плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта, поэтому отравления из-за приема больших доз внутрь

обычно не бывает. Исключение может быть лишь у детей с нарушенной барьерной функцией стенки кишечника при ее повреждении прижигающими веществами, язвах и пр.

АГ — АБ в токсических концентрациях способны нарушить функцию почек, органа слуха, всасывание из кишечника, вызвать нервно-мышечный блок.

Токсикокинетика

Токсикокинетика представлена в табл. 64. Взаимодействия аминогликозидов с препаратами других групп.

Таблица 64

Показатели кинетики некоторых аминогликозидов

Препарат	Гентамицин	Неомицин	Амикацин
Показатель			
$T_{0.5}$ (ч)			
Новорожденные (1—3 дня)	3—3,5	до 3	7—8
Взрослые	2—3	2—3	2—3
При почечной недостаточности	24—60	48—72	30—86
V_d (л/кг)	0,3	0,19	0,18
Связь с белками плазмы (%)	менее 10	0	4
Выведение с мочой в неизмененном виде (%)	50—93	30—50	90
ЕС (мг/л)	0,1—10	?	15—25
LC (мг/л)	12—15	?	35
Прохождение через фето-плацентарный барьер	+	+	+
Равноэффективные однократные дозы	1,5 мг/кг (новорожденные); 0,4 мг/кг (взрослые)	4 мг/кг* каждые 6 ч (дети); 1 г каждые 6 часов (взрослые)	7,5 мг/кг (новорожденные); 0,5 г (взрослые)

* Препарат назначают внутрь

Взаимодействие аминогликозидов с препаратами других групп

Цефалоспорины, колистин, полимиксин В, ванкомицин, амфотерицин В, цисплатина, этакриновая кислота, >фуросемид, >маннитол	Усиление нефро-, ото-, нейротоксических эффектов
Сукцинилхолин, тубокурарин, панкуроний	Усиление нейро-мышечной блокады
Антикоагулянты (пероральные)	Потенцирование эффекта (неомицин)
Дигоксин, метотрексат, спиронолактон	Снижение резорбции в ЖКТ (неомицин)

Патогенез интоксикации

В почках АГ — АБ накапливаются, связываясь с фосфоинозитидами и угнетая функцию ряда ферментов (Na^+/K^+ -АТФ-азы, простагландин-синтетазы, ряда дыхательных ферментов митохондрий и пр.) в проксимальных канальцах и клубочках. В результате уменьшаются процессы фильтрации и секреции, клиренс креатинина. Нарушается концентрационная функция почек, может появиться протеинурия, потери с мочой β_2 -микроглобулинов. В моче появляется амилаза, лизоцим, ретинол-связывающий белок, ферменты мембран эпителия канальцев почек (аланинаминопептидаза, N-ацетил- β -глюкозаминидаза и пр.) Нефротоксичность АГ — АБ усиливается у больных с гипокалиемией, дегидратацией, одновременным назначением фуросемида (лазикса), этакриновой кислоты, некоторых антибиотиков (цефалотин, цефалоридин, ванкомицин, амфотерицин В).

АГ — АБ накапливаются в структурах внутреннего уха — в волосковых клетках и в эфферентных волокнах, связываясь с фосфоинозитидами мембран. Наличие отита, травмы черепа, менингита способствуют возникновению ототоксического эффекта. Под влиянием токсических концентраций АГ — АБ могут произойти дегенеративные изменения в названных структурах, которые и являются причиной необратимых нарушений слуха (полных или частичных).

АГ — АБ нарушают процессы активного транспорта из тонкого отдела кишечника, приводя к мальабсорбции. Эти антибиотики нарушают синаптическую передачу нервного импульса, так как тормозят освобождение Ca^{++} и ацетилхолина из пресинаптических окончаний. В результате могут ослабеть сокращения дыхательной мускулатуры и даже прекратиться дыхание. Это осложнение чаще возникает у ослабленных, истощенных детей.

Лечение

При выявлении ошибки в назначении антибиотиков следует немедленно приступить к их удалению из организма. Выводятся они почками в неизменном виде, поэтому форсирование диуреза — чрезвычайно важный способ ускорения их элиминации. Однако, в качестве мочегонного можно использовать только осмотические вещества (маннитол). Вводить фуросемид или этакриновую кислоту — нельзя!!! Они увеличивают опасность ототоксического эффекта. Одновременно с мочегонным необходимо вливание жидкостей, чтобы поддерживать диурез на необходимом уровне. Для ускорения элиминации можно применить гемодиализ, эффективно удаляющий АГ — АБ из организма. Перитоне-

альный диализ — малоэффективен. С его помощью удастся экскретировать всего около 10% от количества, выведенного с мочой.

Если у ребенка нарушена нервно-мышечная передача импульса, ослабляются сокращения дыхательных мышц, то ему проводят «декураризацию»: применение прозерина на фоне атропина. Внутривенно вводят прозерин (9—6 мкг/кг или 0,018—0,012 мл/кг 0,05% раствора; большие дозы — младшим детям), кальция глюконат (1—2 мл/кг 10% раствора, 1 мл в мин), на фоне предварительного введения атропина (18—12 мкг/кг или 0,018—0,012 мл/кг 0,1% раствора; большие дозы — младшим детям).

Пример

Два новорожденных ребенка с подозрением на инфекцию. Одному в возрасте 2 часов ввеси-

то 8,5 мг ввели 85 мг гентамицина, повторно эту же дозу ввели через 6 часов. В возрасте 10 ч

Токсическое действие антибиотиков других групп на детей (цит. по Wess (1), 1990)

Препарат	Токсическая доза или концентрация в плазме	Основные признаки токсического действия
Бацитрацин	неизвестно	токсическое и нефротоксическое действие
Цефалоспорины: цефазолин (кефзол), цефалотин (кефлин)	неизвестно	судорожный синдром у детей с почечной недостаточностью
Цефалоридин (цепорин)	6 г/л	пневмония и тубулярный секрет
Цефоперазон, цефомандол, моксалактам	неизвестно	дисфункция почек при сочетании с этанолом
Цефазолин, цефметазол	неизвестно	клеточная паренхимная улитка в ткани К
Эритромицин	неизвестно	боли в животе
Грамицидин	неизвестно	гемолиз
Линкомицин, клиндамицин	неизвестно	гипотензия, коллапс
Метронидазол	5 г в день	судорожный синдром
Налидиксиновая кислота	50 мг/кг день	судорожный синдром
Нитрофураны	неизвестно	гемолиз при дефиците Г-6-ФД
Пенициллины: пенициллин	10 млн ед в день (в вену)	судороги
Метициллин	неизвестно	интерстициальный нефрит
Нафциллин	неизвестно	нейтропения
Ампициллин, амоксициллин		острая почечная недостаточность
Полимиксины: полимиксин В, полимиксин Е	30 000 ед на кг массы 250 мг в мышцу	нефротоксический эффект, нарушение нервно-мышечной проводимости
Рифампицин	100 мг/кг в день	отеки лица
Тетрациклины	более 1 г в день (младенцам) более 4-х г в день (при беременности)	внутричерепная гипертензия, жировое перерождение печени, нефротоксический эффект, ослабление сокращений сердца
Сульфамиды	неизвестно	острая почечная недостаточность
Триметоприм	неизвестно	супрессия костного мозга
Ванкомицин	более 80 мг/л	ототоксические и нефротоксические эффекты

ошибку обнаружили. Второму ребенку в возрасте 2 часов ввели ампициллин 50 мг и вместо 3,8 мг гентамицина ввели 3,8 мл его раствора, в 1 мл которого содержалось 40 мг антибиотика, то есть всего 152 мг. Ошибку выявили в течение часа.

Оба были переведены в специальное отделение, где приступили к вливанию 5% раствора декстрозы (глюкозы) на водном 1/4 N растворе хлорида натрия со скоростью 5 мл/(кг·час). Одновременно приступили к перитонеальному диализу (первому ребенку через 10 ч после второй дозы, второму через 8 часов). Почечный

клиренс у обоих был в 10—14 раз больше перитонеального.

У обоих детей выявлена нефротоксичность гентамицина: гематурия, пиурия, альбуминурия. Сывороточная концентрация креатинина в возрасте 8,5 ч — 1,9 мг/дл. На третий день у обоих сывороточный уровень креатинина — 0,6 мг/дл.

Нервно-мышечный блок намечался у первого ребенка, это выявили с помощью электромиографии.

Максимальная концентрация гентамицина в крови детей была 43 мкг/мл у первого ребенка

и 70 мкг/мл — у второго. За первые 34 ч у первого ребенка с мочой было удалено 46 мг гентамицина, у второго за 42 ч — 48 мг. К моменту выписки (7-й день первого ребенка и 4-й день — второго) в моче обнаруживали всего 2 мкг/мл гентамицина. Перитонеальный диализ

удалил всего 10% антибиотика по сравнению с количеством, удаленным с мочой.

Через 18 месяцев у первого ребенка и через 14 месяцев у второго провели аудиографию и не выявили нарушений слуха (Fuqua D. et al 1981).

8.3 Отравления изониазидом

Изониазид (ГИНК, тубазид), фтивазид

Общие положения

Изониазид (ИНЗ) относится к наиболее распространенным противотуберкулезным препаратам и одновременно является одним из частых ядов-конвульсантов, встречающихся в практике клинической токсикологии. Впервые на токсичность препарата обратили внимание Schager и Smith в 1969 г., выявив увеличение трансаминазной активности в плазме крови у 10% лиц, получающих этот препарат. В современных условиях применение ИНЗ увеличивается во всем мире в связи

с повсеместным ростом заболеваемости туберкулезом. Замечено воздействие ВИЧ-инфекции на увеличение резистентности микобактерии. Считают, что «социальную» группу риска пациентов, нуждающихся в лечении ИНЗ, составляют лица, инфицированные вирусом СПИДа, алкоголики, бездомные и бедные люди.

Следует различать острое (судороги, кома) и хроническое (гепатит, периферическая нейропатия) токсическое действие ИНЗ.

Эпидемиологические сведения

В эпидемиологических исследованиях, посвященных изучению токсического действия ИНЗ, проведенных в 1972 г. среди 14000 пациентов, профилактически получавших препарат, установлено, что у 10% регистрировали рост трансаминазной активности в крови, у 10% развивались судороги. Показано, что риск возникновения токсического гепатита увеличивается у людей после 35 лет. Смертность при тяжелых отравлениях ИНЗ достигает 20% (Osborn H., 1994), причем после длительного пребывания в коме формируется практически пожизненная

энцефалопатия (Vysniauskas C., Breuckner H., 1954).

К группе риска относятся дети с диабетом I типа и анемией. Могут быть и ятрогенные отравления из-за передозировки препарата. Например, ребенок 7 лет на протяжении 3 недель получал изониазид в дозе 10 мг/кг в сутки, то есть в два раза выше терапевтической. У ребенка возникли рвота и судороги (Rabin D. et al., 1983).

Отравление детей этими препаратами обычно случайное, но оно может быть очень тяжелым, даже со смертельным исходом.

Токсикокинетика

Препарат является гидразидом изоникотиновой кислоты и имеет большое структурное сходство с ингибиторами МАО (ипрониазид был одним из первых ИМАО). D₅₀ для людей составляет от 80 до 150 мг/кг. Токсическими дозами ИНЗ (при остром отравлении) являются 1,5 г; смертельными дозами считают 80—150 мг/кг. При хроническом применении препарата диапазон токсических доз составляет от 3 мг/кг до 10 мг/кг в день. ИНЗ быстро всасывается из желудка и достигает пика концентрации в плазме в течение 1—2 ч, обладает малым объемом распределения (1,6 л/кг) и низкой степенью связи с белками плазмы (до 10%). Около 75—95% ИНЗ выделяется из организма почками

в течение первых суток, в виде метаболитов. Биотрансформация препарата происходит в печени посредством несинтетических и синтетических реакций, и основным путем биотрансформации является ацетилирование. Это положение имеет крайне важное значение для развития отравления ИНЗ, поскольку определяет его последующее выведение из организма. ЕС препарата составляет от 0,5 до 10 мг/л; LC более 20 мг/л.

Инттоксикация происходит после приема 0,9—20,0 г и больше в зависимости от возраста и чувствительности организма к препаратам. Чувствительность зависит от скорости элиминации изониазида из организма. Основным путем

его инактивации — ацелирование. Существуют люди с быстрым или медленным процессом ацелирования разных веществ в печени, и «медленные ацелиаторы» — очень чувствительны к изониазиду (и к другим ацелируемым веществам). Именно у них и может возникнуть тяжелая интоксикация изониазидом даже от сравнительно небольших доз (Miller J. et al., 1980).

У быстрых ацелиаторов $T_{0,5}$ составляет 0,7 ч; у медленных ацелиаторов $T_{0,5}$ составляет 2,4 ч. Процесс ацелирования в целом генетически предопределен (быстрый путь ацелирования ИНЗ является аутосомно доминантным). У различных рас выявлена различная скорость ацелирования. Так, европейцы и жители Северной Африки являются быстрыми ацелиаторами, азиаты и эскимосы — медленными ацелиаторами, жители Северной Америки и других регионов планеты распределены поровну (Merk M., 1996). Следует заметить, что подобные рассуждения применимы к биотрансформации и других соединений, например к этанолу.

Таким образом, основным путем биотрансформации ИНЗ является ацелирование, однако второй по значимости реакцией биотранс-

формации, которая играет роль в развитии токсического действия, является образование гидронозов (см. ниже). Среди прочих биохимических реакций следует отметить гидролиз (см. рис. 1). Часть исходного продукта выводится почками в неизмененном виде.

Ацели-изониазид и изоникотиновая кислота выводятся также почками в виде конъюгатов с глицином. В отношении скорости образования токсических продуктов обмена ИНЗ и развития гепатотоксического действия среди лиц с различной скоростью ацелирования нет единой точки зрения: главными метаболитами ИНЗ, обеспечивающими развитие его гепатотоксического действия, является моноацелигидразин (МАГ), который превращается посредством ферментной системы цитохрома Р-450 в крайне токсичный продукт, ковалентно связывающийся с гепатоцитами, который и вызывает их некроз (Mitchell J. et al., 1976). В дальнейшем МАГ путем того же ацелирования переходит в нетоксичный диацелигидразин (см. схему 19). Именно потому, что накопление МАГ происходит в ходе реакции ацелирования, медленные ацелиаторы составляют группу риска в отношении развития токсической гепатопатии. Они медленно образуют МАГ и

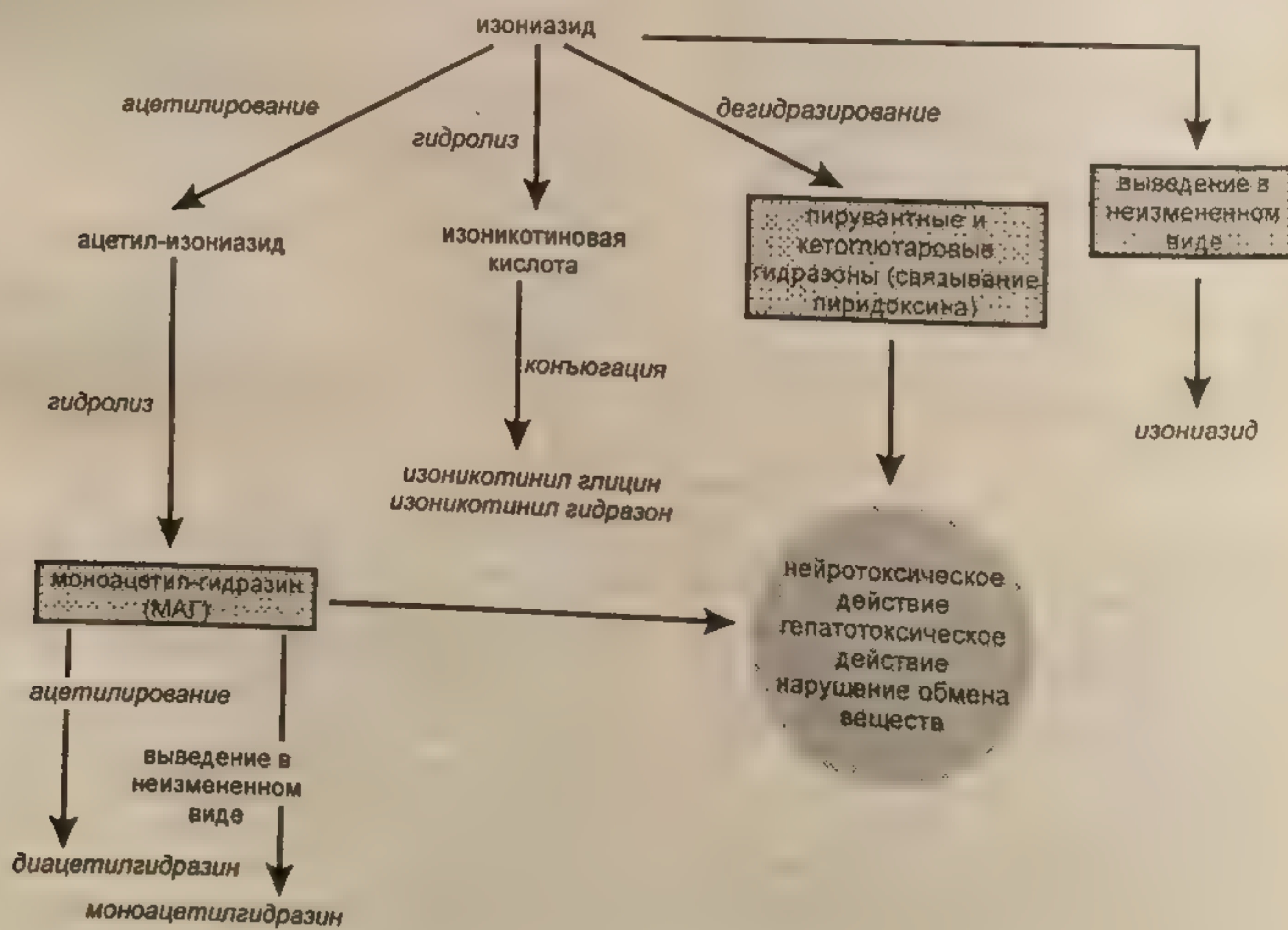


Схема 19. Биотрансформация изониазида (цит. по: Парк Д., 1973, с добавлением авторов)

Примечание: квадратами выделены токсические интермедиаты, курсивом выделены реакции биотрансформации и их конечные продукты, которые выводятся с мочой.

медленно выводят его из организма. Таким образом, создаются высокие концентрации токсичного метаболита и развивается токсическое поражение печени (Mitchell J. et al., 1976)

Из представленной нами схемы следует, что в результате биотрансформации ИНЗ образуются гепатотоксичные и нейротоксичные агенты. Более того, данная схема позволяет определить тяжесть отравления ИНЗ. По-

скольку основным метаболитом является диацетилгидразин, то при химико-токсикологическом исследовании его можно определить в моче. Удельный вес других реакций обмена ИНЗ невелик, особенно той, при которой препарат выводится в неизмененном виде, поэтому даже небольшие концентрации ИНЗ в моче будут свидетельствовать о развитии тяжелой интоксикации

Патогенез интоксикации

От приема больших доз изониазида у больных развиваются тяжелые нарушения метаболизма, что отчасти связано с активным его вмешательством в метаболизм пиридоксина и снижением уровня последнего в плазме крови и в тканях. Это является следствием образования комплекса изониазида с пиридоксином — гидразонов, выводимых с мочой. Кроме того, эти гидразоны тормозят пиридоксин-киназу, превращающую пиридоксин в кофермент — пиридоксальфосфат. Наконец, изониазид угнетает активность ферментов, в состав которых входит пиридоксальфосфат (например, пируватдегидрогеназного комплекса). Все это сказывается на многих биохимических процессах, в частности снижается образование гамма-аминомасляной кислоты и ее оборот в организме. Последнее и является одной из причин возникновения судорог при интоксикации изониазидом.

Но судороги могут возникнуть и у людей, дополнительно получающих пиридоксин, то есть они связаны не только с недостатком этого витамина. Изониазид вмешивается в биохимические процессы, катализируемые никотинамиддениндинуклеотидом (НАД). Он внедряется в молекулу НАД, образуя неактивные его аналоги, что и нарушает биохимические процессы, происходящие при участии НАД.

В результате названных, а возможно и других вмешательств изониазида в биохимические процессы, происходящие в организме, при

отравлении возникают тяжелые нарушения обмена веществ. Развивается тяжелый метаболический ацидоз, с pH крови от 7,13 до 6,3 (в зависимости от тяжести интоксикации), кетонурия, гипергликемия (выше 300 мг в дл), умеренная гиперкалиемия, повышенное выведение пиридоксина почками

Таким образом, в механизме токсического воздействия ИНЗ следует выделить три основных момента.

1. Развитие моно-ацетилгидразинемии и, как следствие, — формирование токсического гепатита (прямой токсический эффект)

2. Развитие гипопиридоксаль-фосфатемии и, как следствие, — формирование судорожного синдрома и периферических нейропатий (сенсорных и моторных).

3. Развитие изониазидемии и, как следствие, блокада НАД и нарушение многих процессов окисления и фосфорилирования, возникновение ацидоза.

Следует отметить, что развитие периферической нейропатии регистрируют у 17% пациентов, получающих ИНЗ в суточной дозе 6 мг/кг, и этот вид патологии чаще обнаруживают у медленных ацетиляторов (Osborn H., 1994).

В результате такого мощного токсического действия ИНЗ происходит развитие нарушений практически во всех функциональных системах организма (см. табл. 67).

Клиника отравления изониазидом

Характеризуется стремительным развитием синдрома оглушения, судорожным синдромом и выраженной неврологической симптоматикой. Особо следует отметить, что развитие синдрома оглушения происходит на фоне элементов «антоглушения» автономного синдрома. Однако определяется тенденция к развитию миоза, сухости слизистых, у ребенка может быть повышена температура тела, нарушено отделение мочи. При осмотре отсутствует характерная для «антихолинергического» синдро-

ма сухость кожных покровов, выслушивается перистальтика кишечника; если больные в сознании, определяется тошнота (рвота). Такую диссоциацию медиаторного синдрома крайне важно зарегистрировать для дифференциальной диагностики отравлений истинными антихолинергическими средствами.

У детей, которые поступают в коме, регистрируют судорожный синдром и декомпенсированный метаболический ацидоз. Судороги тонико-клонические, однако в литературе описа-

Нарушение функциональных систем при остром и хроническом отравлении изониазидом
(цит. по: Goldfrank L., 1992, в модификации авторов)

Функциональная система	Острое отравление	Хроническое отравление	Возможная причина
ЦНС	головокружение, атаксия, гиперрефлексия, синдром оглушения, кома	неврит зрительного нерва, нарушение сна, психотические реакции	конкурентное связывание пиридоксина с фосфатами в мозговой ткани, нарушение баланса в системе ГАМК, глутамат/ NMDA-рецепторов
Сердечно-сосудистая	тахикардия, гипотензия, цианоз, экзотоксический шок	возникновение ишемии миокарда	накопление молочной кислоты, нарушение аэробного гликолиза
ЖКТ	тошнота, рвота	анорексия, тошнота, рвота, запоры, гепатит, печеночная недостаточность	прямое гепатотоксическое действие за счет накопления моноацетилгидразина
Система крови	лейкоцитоз, эозинофилия, гемолиз, метаболические и аутоиммунные нарушения; (гемолиз развивается у лиц с дефицитом фермента Г-6-фосфат-дегидрогеназы)		
Зрение	нистагм, двоение в глазах, светобоязнь, кератит, миопия	дистрофия сетчатки глаз	нарушение НАДзависимых процессов
Система почек	олигурия	задержка мочи	нарушение фильтрационной функции почек, повышение тонуса детрузора
Костно-мышечная система		артралгии, артриты, боли в поясничной области	дефицит витамина B ₆
Автономный «медиаторный» синдром	«антихолинергический» с переходом в «α-адреноблокирующий» при тяжелых отравлениях	не наблюдают	избыток стимулирующих медиаторных влияний

ны и фокальные припадки. Обычно судорожный синдром развивается в течение первых 2-х часов после приема яда, по характеру припадков часто бывают первично-генерализованными, рефрактерными к терапии бензодиазепинами и часто переходят в статус (Ellenhorn M. et al., 1988). Метаболический ацидоз нарастает медленнее, чем развивается судорожный синдром, часто после 2—3 разрядов; основным образующим ацидемию компонентом является молочная кислота; ацидоз характеризуется высоким анионным промежутком (см. раздел «Токсические спирты»), и восстановление pH от проводимой терапии происходит медленнее, чем при отравлении спиртами.

J. Miller с соавт. (1980) привели описание 4 случаев отравления детей изониазидом. Дети были в возрасте 1,5, 2,5, 4 и 16 лет. У полуторагодовалого ребенка в крови обнаружено 103

мкг/мл изониазида (терапевтический его уровень 0,5—12 мкг/мл), у него были генерализованные судороги, кома. Судороги не удалось устранить диазепамом, фенитоином (дифенином), но они были подавлены ректальным введением паральдегида (6 мл). Общая продолжительность судорог у ребенка была 2,5 часа. Выяснив причину интоксикации, ребенку ввели внутривенно 150 мг пиридоксина гидрохлорида. Выписан из стационара ребенок в удовлетворительном состоянии. У 2,5-летнего ребенка из той же семьи тоже были генерализованные судороги и кома, в крови 35 мкг/мл изониазида. У него судороги удалось подавить внутривенным введением 10 мг диазепама и 100 мг пиридоксина. Кома продолжалась всю ночь, затем ребенок стал активным. Эти же авторы описали трагический случай отравления 16-летней девушки изониазидом, в крови которой он был

обнаружен в концентрации 127 мкг/мл. Ей удалось ликвидировать судороги ректальным введением паральдегида и внутривенным введением 300 мг пиридоксина гидрохлорида. Несмотря

на интенсивное лечение (интубация, искусственная вентиляция легких и пр.), у нее дважды останавливалось сердце, второй раз его деятельность не удалось восстановить.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

У больного необходимо произвести общий анализ крови (может быть лейкоцитоз, эозинофилия), анализ мочи, контроль суточного диуреза, пробы на печеночные трансаминазы (АЛТ, АСТ), креатинин, мочевины, многократный контроль КОС (может быть низкий $pH < 7,0$), низкий HCO_3^-), электролиты крови (Na^+ , Cl^-) для

определения анионного промежутка; определить уровень глюкозы в крови. При оценке ЭКГ обращают внимание на степень ишемии миокарда.

При химико-токсикологическом исследовании по возможности измерять концентрацию исходного продукта в моче.

Дифференциальный диагноз

Учитывают диссоциацию «антихолинергического» синдрома (определяя тахикардию, возбуждение, миоз, сухость кожных покровов и пр.), выраженность метаболического ацидоза, неврологическую симптоматику и судорожный синдром. Отравление ИИЗ следует заподозрить у любого ребенка с острым началом судорожного синдрома (даже без оглушения) и выраженным метаболическим ацидозом.

Отравления токсическими спиртами, железом, салицилатами, некоторыми растворителями, содержащими кислоты, также сопровождаются развитием метаболического ацидоза, причем отравление этиленгликолем (и другими токсическими спиртами) может сопровождаться кратковременным миозом. Поэтому даже умеренная гипергликемия (не развивающаяся при отравлении токсическими спиртами), особенно

в сочетании с другими признаками (тахикардия, миоз, сухость кожных покровов), может указывать на отравление ИИЗ.

Особенностью отравления салицилатами является выраженная одышка и газовый декомпенсированный алкалоз. Отравления железом сопровождаются рвотой, меленой, быстрым развитием гиповолемического шока. При диабете 1 типа степень ацидоза обычно коррелирует с выраженностью гипергликемии; при отравлении ИИЗ гликемия умеренная.

Судорожный синдром часто сопутствует детским инфекциям, но в этих случаях у ребенка определяют гипертермию.

Фармакологическим способом диагностики является введение ребенку пиридоксина (см. ниже). В табл. 68 представлены токсикокинетические сочетания ИИЗ с препаратами других групп.

Таблица 68

Сочетания препаратов других групп с изониазидом

Препарат	Эффект
Этанол	увеличение гепатотоксического действия
Дисульфирам	развитие психотических реакций
Дифенин	увеличение концентрации дифенина в плазме
Карбамазепин, дифенин, вальпроевая кислота, диазепам, триазолам	усиление биотрансформации ИИЗ с увеличением его гепатотоксического действия
Верапамил, бутадиион	усиление токсических эффектов ИИЗ из-за его вытеснения из связи с белками плазмы крови
Рифампицин, этамбутол	индукция ферментов рифампицином преобладает над ингибцией ферментов ИИЗ
Витамины Д	потенцирование действия препаратов кальция
Пищевые продукты (кета, красные вина, сыр)	вазомоторные реакции: чувство жара

Лечение

Принципы лечения включают:

1. Стабилизацию состояния больного и введение антидотов (пиридоксина, эссенциале-форте).

1. Для стабилизации состояния необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей у ребенка в судорогах или коме. При развитии судорожного статуса борьба с судорогами является первостепенной задачей. Любому больному с судорожным синдромом при подозрении на отравление ИНЗ следует незамедлительно ввести в вену пиридоксин из расчета 1 г препарата на каждый грамм принятого ИНЗ; введение пиридоксина производить каждые 2—3 минуты. Если судорожный синдром первоначально купирован, а расчетное количество пиридоксина осталось, остаток его следует ввести в вену, медленно, капельно (30—60 капель в минуту в 400,0 мл 5% раствора глюкозы, так как пиридоксин очень быстро выводится из организма). Если доза проглоченного яда неизвестна, то ребенку вводят в вену пиридоксин из расчета 70 мг/кг в максимальной дозе до 5 грамм. Если имеющаяся доза пиридоксина недостаточна, допустимо введение таблеток внутрь (если позволяет состояние больного).

В большинстве случаев дозы пиридоксина, равные 200—300 мг/кг, переносятся хорошо, однако следует иметь в виду, что растворы пиридоксина зарубежных фирм (особенно в комбинации с тиамин и цианокобаламином) содержат стабилизатор хлорбутанол, действие которого приравнивается к действию хлоралгидрата и может вызвать интоксикацию. Сам пиридоксин может вызвать отсроченное развитие нейропатии; описан случай приема 138 г препарата в течение 3 дней с последующим развитием нейропатии, сохранявшейся в течение года (Hogowitz R., 1995).

Если пиридоксина вовсе нет, то для подавления судорог пользуются внутривенным введением седуксена, оксипутирата натрия, барбитуратов. Но в тяжелых случаях, когда судороги возникают у больного, находящегося в коме, лучше вводить (на фоне интубации и искусственной вентиляции легких) миорелаксанты типа ардуана. Дифенин (фенитоин, дилантин) в качестве противосудорожного средства J. Miller с соавт. (1980) считают противопоказанным: изониазид тормозит метаболизм дифенина и этим задерживает его элиминацию, к тому же у людей, медленно ацетилирующих изониазид, повышен риск отравления и дифенином.

2. Проведение энтеросорбции, гемодилюции, форсированного диуреза, алкализации мочи.
3. Хирургические методы детоксикации.
4. Лечение осложнений.

Пиридоксин является антидотом ИНЗ и оказывает в том числе и пробуждающий эффект у коматозных больных, предотвращая тем самым последствия глютаматного повреждения клеток мозга.

С. И. Локтионов (1977) помимо пиридоксина считает необходимым вводить и никотинамид, а также липокаин, тиамин и цианокобаламин.

2. После купирования судорожного синдрома проводят энтеросорбцию, промывают желудок, проводят очистку кишечника. Инфузионная терапия должна включать назначения натрия гидрокарбоната по показателям pH, ВО, АВ, мочегонные средства, при суточном объеме жидкости не менее 6—7 л (взрослым). Обязательно следует проводить контроль диуреза. Целесообразно в состав инфузионной терапии вводить гемодез и растворы с комбинациями гепатотропных средств (гепастерил, липостабил).

При понижении артериального давления производят вливание плазмы или плазмозаместителей, не прекращая введение пиридоксина. При необходимости производят внутривенную инфузию дофамина или норадреналина в обычных дозах под контролем артериального давления.

3. Хирургические методы детоксикации эффективны (гемосорбция, гемодиализ), так как ИНЗ обладает малым Vd, практически не связан с белками плазмы, однако многие авторы считают, что проведение адекватной антидотной терапии и коррекция ацидоза являются достаточно эффективными мероприятиями, которые позволяют не проводить экстракорпоральную детоксикацию. Однако при упорных симптомах отравления, хирургические методы лечения обязательны. Также они весьма эффективны у лиц с почечно-печеночной недостаточностью.

4. В соматогенной фазе следует проводить лечение печеночной недостаточности по общим принципам. В случае развития пневмонии назначают антибиотики, их же следует вводить и в ранней токсикогенной фазе, особенно детям, длительно находившимся в коме. Перспективным следует считать назначение смесей для энтерального энергетического питания, типа метарекса, особенно тех из них, которые содержат высокие концентрации витаминов и липо-

тропных соединений. Наш опыт ведения тяжелых больных позволяет считать эти смеси достаточно безопасными и эффективными, однако он требует научного контроля.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз отравления, на которые следует обратить внимание

Следует исходить из того, что ИНЗ является синаптотропным ядом, действие которого опосредуется его метаболитами, с развитием судорожного синдрома, токсической гепатопатии и энцефалопатии.

В токсикогенную фазу

1. Тщательно рассчитать дозу пиридоксина для купирования судорожного синдрома.

2. Многократно измерять КОС ребенка.

3. Контролировать функции печени и почек.

Производить лечение пневмонии

Обеспечить последующее диспансерное наблюдение у гастроэнтеролога.

8.4 Отравления противоглистными средствами

Пиперазин-адипинат—пипераксант, пиперазин-гексагидрат—гельмин, вермокс, декарис

Общие положения

Несмотря на то что некоторые противоглистные средства, например дитиазанин и др., обладают выраженным токсическим действием даже в терапевтических дозах, отравления ими встречаются редко. Относительно чаще наблюдаются отравления препаратами пиперазина, которые используют для лечения энтеробиоза и аскаридоза. Причиной отравления бывает сниженная (в результате заболевания почек или иных причин) устойчивость детей к этим препаратам.

Отравление пиперазином. Все препараты пиперазина малотоксичны и обычно хорошо переносятся даже в дозах 150 мг/кг. Описано два типа отравления пиперазином: с поражением центральной нервной системы и с поражением кожных покровов. Возможно сочетание обоих вариантов одновременно. При отравлении пиперазином характерно появление беспокойства и страха. Отмечаются жалобы на головную боль,

тошноту, чувство тяжести в подложечной области; при отравлении средней тяжести развиваются сонливость, нарушение координации движений, шаткость походки, дрожание рук, рвота и понос. Могут появляться менингеальные явления. При тяжелых отравлениях возникает нарушение зрения, затемнение или даже потеря сознания. Начальная мышечная гипотония может сменяться приступами клонико-тонических судорог. Наиболее опасным проявлением интоксикации является падение артериального давления, сопровождающееся появлением бледности, тахикардии и ослабления пульса. Кожная форма отравления протекает в виде уртикарной сыпи. Отравление, как правило, заканчивается выздоровлением в течение 3—5 дней. Вместе с тем описано возникновение демиелинизации нервов (Parsons A., 1971) с сохранением неврита в течение года.

Лечение отравления

Специальных антидотов при отравлении пиперазином не существует. В случае отравления легкой степени обычно достаточно отмены препарата и назначения солевого слабительного. При отравлении же средней тяжести рекомендуется произвести промывание желудка; поскольку препарат выделяется с мочой, целесообразно проведение форсированного диуреза.

При отравлении средней и тяжелой степеней назначают инфузионную терапию. Больных в коме интубируют, переводят на ИВЛ. При судорогах назначают стандартные противосудорожные средства (преимущественно бензодиазепины). В соматогенной фазе и в отдаленном периоде после отравления назначают церебролизин и комплекс витаминных препаратов (В₁, В₆, В₁₂).

8.5 Отравление хингамином

Хингамин- делагил- хлорохин-резохин

Общие положения

Хингамин применяют для лечения малярии и коллагенозов — диффузных заболеваний соединительной ткани (ревматоидного артрита, системной красной волчанки и пр.). Заболевания соединительной ткани — распространенная патология, и хингамин мо-

жет иметь место во многих семьях. Поэтому отравления детей хингамином не очень часто, но встречаются. С наибольшей частотой интоксикации хингамином отмечают в странах, где распространена малярия (Frija G., 1975; Champagne D., 1975)

Фармакокинетика

Хингамин обычно хорошо и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, в плазме крови связан с белками на 55%. Элиминирует он очень медленно. Только 10—20% препарата выводятся почками в неизмененном виде; выведение почками можно ускорить подкислением мочи (назначением, например, аскорбиновой кислоты). Подщелачивание мочи увеличивает реабсорбцию хингамина и замедляет его выделение.

Хингамин быстро откладывается в тканях, особенно в печени, где частично подвергается биотрансформации, превращаясь в деэтилированный метаболит, также обладающий противомаларийной активностью и выводящийся с мочой. В печени концентрация хингамина может быть в 400—500 раз больше, чем в плазме крови. Накапливается он, но в меньших концентрациях, в ткани глаз, мозга, скелетных мышцах.

Механизм действия

Хингамин обладает способностью стабилизировать клеточные и субклеточные мембраны, особенно лизосомы, ограничивая их участие в метаболизме клеток. Он может внедряться между парами оснований нуклеиновых кислот, нарушая этим их активность, деление клеток, в том числе лимфоцитов, продукцию ими интерлейкина II и других цитокинов. Кроме того, он угнетает сукциндегидрогеназу, ограничивая этим энергообразование в тканях. В терапевтических дозах это способствует торможению проведения возбуждения в сердце (что используют при лечении некоторых аритмий). В токсических дозах подавление энергообразования в тка-

нях нарушает их функцию. Полагают, что он к тому же угнетает выход K^+ из клетки во время деполяризации мембраны. Накопление высоких концентраций в тканях приводит к прямому воздействию на гладкую мускулатуру и к расслаблению ее.

Терапевтическая доза хингамина для взрослых — 0,25 г в сутки, для детей — 8,3 мг (5 мг основания) на кг в сутки. Острые отравления отдельных людей (взрослых и детей) описаны после однократного приема 1,0 г препарата, 1,5—2,0 г вызывают тяжелые отравления. Смерть наблюдают после приема 4,0 г и выше.

Клиническая картина

По наблюдению J. Frija (1975) у 10% отравленных возникает рвота, у 45% — потеря сознания, судороги у 5%, кома у 10%, одышка у 25%, снижение артериального давления у 50%.

D. Champagne (1975) характеризует клиническую картину интоксикации как циркуляторную недостаточность с падением артериального давления, коллапсом, учащением сердечных сокращений; в тяжелых случаях — с остановкой сердца. На

ЭКГ отмечают удлинение интервала QT, смещение ST, снижение амплитуды зубца T, появление высокого зубца U. Все это свидетельствует о тяжелых нарушениях в метаболизме сердца, сказывающихся на его сократимости и проводимости.

На секции у умерших через 30 мин после отравления обнаруживают гиперемию и незначительные дистрофические изменения во внутренних органах, отек мягкой мозговой оболочки.

Лечение

Отравившемуся необходимо немедленно промыть желудок, лучше подкисленным раствором (для перевода хингамина в ионизированную, не всасывающуюся форму), ввести активированный уголь, солевое слабительное; для ускорения выведения хингамина из организма проводят форсирование диуреза с подкислением мочи (введением аскорбиновой кислоты).

Для улучшения деятельности сердца внутривенно назначают изадрин, добутамин. При падении артериального давления производят введение плазмы или плазмозаменителей, инфузию норадреналина, дофамина, ангиотензинамида.

Ликвидируя ацидоз введением натрия гидрокарбоната, следует учитывать, что он подщелачивает мочу и этим способствует реабсорбции хингамина в почках, задерживая его в организме.

Парк
Albin
198
Freun
10x
Fuqua
№
Goodm
Edi
Miller
V.
Mitche
P. I
Mulhal
to r
Osborn
Wil
Rubin
and
Scharen
ison
Stevens
J. P
Vysniat
Ann
Yunis A
1988

Список основной литературы к главе 8

- Парк Д. Биохимия чужеродных соединений / Пер. с англ. — М.: Медицина, 1973 — С 222—223
- Albin R., Albers J., Greenberg H. et al. Acute sensory neuropathy from pyridoxin overdose // *Neurology* — 1987. — V. 37. — P. 1729—1732.
- Freundlich M., Cynamon H., Tamer A., Steele B., Zilleruelo G., Strauss J. Management of chloramphenicol intoxication in infancy by charcoal hemoperfusion // *J. Pediatr.* — 1983. — V. 103, № 3. — P. 485—487.
- Fuquay D., Koup J., Smith A. Management of neonate gentamicin overdose // *G. Pediatr.* — 1981 — V. 99, № 3. — P. 473—476
- Goodman, Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / 9th edition / J. G. Hardman, L. E. Limbird. Edit-in-Chief — The McGraw Hill Companies, Inc., 1996. — 1793 p
- Miller J., Robinson A., Percy A. Acute isoniazid poisoning in childhood // *Amer J Dis Child* — 1980 V. 134, № 3. — P. 290—292.
- Mitchell J. R., Zimmerman J. H., Ashak K. G. Isoniazid liver injury // *Ann Inter Med.* — 1976 — V. 84 — P. 181—192.
- Mulhall A., Berry D., de Louvois J. Chloramphenicol in pediatrics: Current prescribing practice and the need to monitor // *Europ. J. Pediatr.* — 1988. — V. 117, № 6. — P. 577—578
- Osborn H. H., Pousada L. Emergency Medicine for the House Officer. — // London; Sydney: Williams and Wilkins, 1994. — P. 182—214.
- Rubin D., Carbone J., Fong B., Borowitz D., Lever R., Grossman M. Chronic isoniazid poisoning: Cure report and recommendation for usage of the drug // *Clin. Pediatr.* — 1983. — V. 22, № 7. — P. 518—519.
- Scharer L., Smith J. P. Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazide // *Ann. Intern. Med.* — 1969. — V. 71. — P. 1113—1120.
- Stevens D., Kleiman M., Lietman P., Schreines R. Exchange transfusion in acute chloramphenicol toxicity // *J. Pediatr.* — 1981. — V. 99, № 4. — P. 651—653.
- Vysniauskas C., Breuckner H. H. Severe reactions of the central nervous system following isoniazid therapy // *Ann. Rev. Tuberc.* — 1954. — V. 69. — P. 759—765.
- Yunis A. Chloramphenicol: Relation of structure to activity and toxicity // *Ann. Rev. Pharmacol., Toxicol.* — 1988. — V. 28. — P. 83—100.

9. ОСОБЕННОСТИ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В НЕОТЛОЖНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

9.1. Химико-токсикологический анализ (ХТА)

ХТА представляет собой совокупность методов, применяемых для выделения, обнаружения, количественного определения ядовитых и сильнодействующих веществ и их метаболитов в биологических средах и в вещественных доказательствах отравления. Главная задача ХТА заключается в оказании помощи врачам клинической токсикологии в диагностике острых отравлений.

В 1979 году МЗ СССР выпустило методические рекомендации под названием «Организация работы химико-аналитической лаборатории специализированного центра по лечению острых отравлений», утвержденные 28 сентября 1978 г., в которых перечислены следующие основные требования к лабораторной службе специализированного токсикологического стационара.

Для обнаружения токсических соединений должны применяться современные инструментальные методы, обеспечивающие получение достоверных результатов исследования в течение одного часа работы. При количественном определении концентрации токсического соединения в биосредах должна быть обеспечена точность результатов в пределах $\pm 10\%$.

Местонахождение лаборатории должно обеспечивать доставку объектов в течение нескольких минут после взятия пробы. Работа лаборатории должна быть организована круглосуточно.

Задачей лаборатории также является обеспечение токсикологического контроля в процессе лечения. При организации химико-аналитической лаборатории в первую очередь необходимо освоить методы определения следующих ядов:

- снотворные барбитурового и небарбитурового ряда, психотропные препараты;
- алкалоиды;
- алкоголь и его суррогаты (алифатические спирты, их эфиры, хлорированные, ароматические углеводороды, кетоны, тормозные жидкости с этиленгликолем);
- фармакопейные настойки;
- фосфорорганические инсектициды;
- группа прижигающих жидкостей в виде вещественных доказательств.

Для практического использования рекомендовано выбирать быстрые, высоконадежные методики, требующие малых количеств биоматериала, а именно: газовая хроматография (ГХ), тонкослойная хроматография (ТСХ), спектрофотометрия (СФ).

В методических рекомендациях также представлена общая схема ХТА, документирование и перечень лабораторного оборудования, посуды и реактивов.

В 1989 году вышел приказ № 9 МЗ СССР от 05.01.89, который уже тогда отметил низкое качество аналитической диагностики токсических веществ в условиях нехватки оборудования, реактивов, достаточного количества квалифицированных специалистов, неудовлетворительную обеспеченность помещениями таких лабораторий. МЗ СССР сочло целесообразным рекомендовать создание единых централизованных лабораторий аналитической диагностики токсических веществ в биологических жидкостях и тканях человека, в зависимости от местных условий. В приказе определены учреждения, на которые возлагаются организационные, контрольные и учебно-методические функции по регионам.

В 1990 году вышел еще один документ за № 10-14/20 от 27.06: «Об организации работы химико-токсикологических лабораторий», где оговаривается численность должностей в штате лаборатории (Еремин С. К. и др., 1993 г.). Произошедшие за последние годы перемены требуют обновления документов, регламентирующих данную службу. Потребность внедрять более совершенные методы анализа влечет за собой изменение подхода к комплектованию штатов лабораторий, с учетом постоянного технического обслуживания аппаратуры и других трудозатрат. Требуют решения вопросы переоснащения лабораторий, освоения персоналом новых методов анализа, повышения квалификации и аттестации персонала. Нуждается в разрешении вопрос о снабжении лабораторий метчиками дорогостоящих лекарственных препаратов; новых, запрещенных наркотических средств, применяемых наркоманами; средств бытовой химии. Как лабораторной так и клинической службе необходима подробная информация о лекарственных препаратах и средствах бытовой химии,

отечественных и импортных, в связи с расширением их ассортимента. Велика потребность в справочно-методической литературе, которую, к сожалению, в очень малой степени может удовлетворить материал, изложенный в этой главе.

В качестве примера организации подобной службы за рубежом ниже представлены три типа лабораторий, которые в регионах с различной численностью населения осуществляют ХТА (Muler K. Toxikological analysis, 1992).

1. Районный тест-центр в составе клинической лаборатории (1 комната). Население: 20—100 тысяч человек.

Выполняемая работа: анализ таблеток, жидкостей; качественная оценка снотворных в биосредах; CoHb, MetHb.

Штат: врач — 0; лаборант — 1.

Применяемые методы анализа: ультрафиолетовая спектрофотометрия, тонкослойная хроматография.

Количество анализов в год: яды — 50; спирты — 0.

2. Региональная лаборатория (9 комнат). Население: 1—2 миллиона человек.

Выполняемая работа: анализ таблеток, жидкостей; качественная оценка снотворных и дру-

гих медикаментов в биоматериале; определение алкоголя и других растворителей; руководство районным тест-центром.

Штат: администратор; врачи — 2—3; лаборанты — 6

Применяемые методы анализа: спектрофотометрия, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматографии.

Количество анализов в год: яды — 200; спирты — 2000.

3. Национальная лаборатория (34 комнаты). Население: 2—4 миллиона человек.

Выполняемая работа: руководство районным тест-центром и региональной лабораторией; научная работа; обучение специалистов. Выполняет все анализы и определяет следы химических веществ.

Штат: администратор, врачи — 3—6; лаборанты — 10—15.

Применяемые методы анализа: ультрафиолетовая и инфракрасная фотометрия, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография, иммуноферментный метод, денситометрия, хроматомасс-спектрометрия и т. д.

Количество анализов в год: яды — 1000; спирты — 5000.

1.1. Специфика химико-токсикологического анализа

1. Результат ХТА должен быть выдан врачу быстро.

2. Объектами ХТА являются кровь, ликвор, моча, рвотные массы, промывные воды желудка от отравленных больных, а также связанные с отравлением вещественные доказательства: лекарственные препараты, растительные объекты (маковая соломка, гашиш и т. д.), различного состава органические растворители, антифризы, пестициды и другие средства бытовой химии.

3. Токсические дозы яда, особенно некоторых лекарственных препаратов, например клофелина, резерпина, сердечных гликозидов, малы. Для их обнаружения требуются специальные методы выделения (изолирования) и высокочувствительные физико-химические экспресс-методы исследования.

4. На многие яды, которые могут быть предметом ХТА, нет научно обоснованных методов исследования, поэтому выбор метода и резуль-

таты ХТА полностью зависят от общей специальной подготовки врача-лаборанта химико-токсикологической лаборатории.

5. Выполнение ХТА требует знаний в области органической, неорганической, аналитической, биологической, фармацевтической химии, фармакологии, фармакогнозии и ботаники. Таким требованиям отвечают специалисты, имеющие высшее фармацевтическое образование.

6. При получении результата ХТА необходимо учитывать, что обнаружение метгемоглобина или ацетона в крови может быть следствием не только отравлений, но и некоторых заболеваний. Обнаружение этанола или его отсутствие в крови может быть результатом неправильного хранения объекта исследования до проведения ХТА. Исходя из вышеизложенного, результат ХТА необходимо оценивать врачу-токсикологу совместно с врачом-лаборантом.

1.2. Надежность результатов химико-токсикологического анализа

Проведение ХТА (Еремин С. К. и др., 1993) включает в себя этапы: отбор пробы и ее подготовка к анализу, выбор метода анализа, анализ и выдача результата. Надежность результатов ХТА зависит от правильности забора биопробы (временной интервал между заборами пробы и отравлением, объем биопробы, проведение ле-

карственной терапии до забора биопробы) и ее хранения, четкости в работе оборудования, качества реагентов, чувствительности и специфичности используемых методов анализа, отсутствия ошибок в вычислениях, квалификации персонала. Выбранный для анализа метод должен иметь оценку воспроизводимости, предела

обнаружения, линейности. Все приборы должны быть проверены и иметь инструкции по их эксплуатации. Применяемые реактивы и стандартные растворы должны быть маркированы с паспортизацией, датой изготовления и росписью изготовившего.

На результат ХТА также влияют следующие факторы (Kaue S., 1988): острое отравление или хроническое; вес тела и пол больного, состояние здоровья, путь введения препарата, количество принятого яда, его биодоступность, способность связываться с белками, жирами, распределение в организме, путь элиминации, метаболизм, синергизм или антагонизм с другими препаратами, период полувыведения ($T_{0.5}$). Каждый врач, направляющий биоматериал на анализ в хими-

ко-токсикологическую лабораторию, должен знать ее возможности, которые имеют свои границы. Используемые методы имеют достаточно широкий диапазон чувствительности и специфичности, что может привести как к ложно отрицательному результату (мала доза), так и ложноположительному результату (лекарство принято в терапевтической дозе и не вызывает симптомов отравления). По данным J. Osterloh (Kent R., 1990), достоверность отрицательных заключений — 70%, тогда как достоверность положительных заключений — 90%. Наличие в биопробе других лекарств, их метаболитов, болезненное состояние обследуемого пациента также влияют на результаты анализа и могут стать причиной ошибки.

1.3. Контроль качества химико-токсикологических исследований

Для устранения возможных ошибок лаборатория контролирует качество выполняемых анализов, осуществляет контроль за работой оборудования, чистотой реактивов и правильностью их хранения; чувствительностью и специфичностью используемых методов. В соответствии с приказами МЗ СССР № 380 от 16.04.75 г. и № 545 от 23.04.85 г. при оценке качества выполнения лабораторных исследований используются следующие критерии.

Точность измерений (ассигасу) — результаты измерений близки к истинному значению измеряемой величины.

1.3.1. Контрольные материалы

Для осуществления контроля качества в лабораторных исследованиях применяют контрольные материалы, которые должны быть стабильными в период осуществления контроля качества, а содержащиеся в них компоненты также должны отвечать требованиям, предъявляемым к стандартным образцам, то есть в них должны отсутствовать примеси и они должны быть стойкими.

В качестве средств для осуществления контроля используют:

- 1) а) контрольный материал с неисследованным содержанием компонентов;
- б) контрольный материал с исследованным содержанием компонентов;
- 2) водные растворы стандартных образцов ядов;
- 3) слитые сыворотки и мочу.

По контрольному материалу с неисследованным содержанием компонентов проверяют сходимость и воспроизводимость результатов измерений, а по материалу с исследованным содержанием компонентов проверяют правильность измерений.

В ХТА, в соответствии с приказом МЗ СССР № 380, для приготовления контрольного мате-

риала используют метод добавок: собирают 10 литров свободной от лекарств мочи, которую в процессе сбора хранят при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. Собранную мочу фильтруют через стеклянную вату и вносят в нее следующие препараты:

- морфин — 20 мг;
- кодеин — 20 мг;
- хинин — 20 мг;
- метадон — 20 мг;
- люминал — 20 мг;
- амфетамин — 30 мг;
- ноксирон — 20 мг (предварительно растворить в трех миллилитрах 96% этанола).

Полученный модельный раствор разливают во флаконы по 10—15 мл. Хранят флаконы при температуре -20°C не более 8 месяцев.

В качестве контрольного материала можно также использовать сывороточные пулы (Clarke, 1971). Для приготовления пула необходимо иметь свободный от лекарств носитель (сливную сыворотку крови) и высокоочищенные лекарства. Сыворотку крови собирают в двухлитровый сосуд, хранящийся в холодильнике при -20°C . Когда накопится достаточное количество слитой сыворотки, содержимое сосуда оттаива-

ют при температуре 37°C и тщательно перемешивают. Микробное содержимое можно убрать стерильной фильтрацией.

Носитель должен быть проанализирован методом, для которого готовится материал по контролю качества, на наличие в нем вносимых лекарственных препаратов.

Вносимые лекарства необходимо тщательно взвесить и проверить их растворимость в 96% этаноле. Водные растворы вносимых лекарств

лучше, но иногда необходимо использовать в качестве растворителя этанол, который, после растворения в нем лекарства, разводят водой так, чтобы получить неосаждающий белки 30% раствор этанола.

После внесения в сыворотку лекарств ее перемешивают и разливают по 3—5 мл во флаконы, плотно закрывают и хранят при -20°C. Оттаянная сыворотка стабильна при температуре +4°C одну — две недели.

1.3.2. Порядок осуществления внутрилабораторного контроля качества

Внутрилабораторный контроль качества включает в себя оценку воспроизводимости, сходимости и правильности производимых измерений.

Воспроизводимость и сходимость определяются уровнем разброса полученных в процессе анализа результатов, связанного с наличием случайных погрешностей, например, числом процедур метода, стабильностью окрашенного комплекса. Статистическим показателем разброса полученных результатов является среднеквадратическое отклонение. Для его расчета используют результаты определения одного и того же контрольного материала. Ежедневно в течение 20 дней регистрируют результаты двух параллельных испытаний контрольного образца. За результат принимают среднее значение двух параллельных определений.

Из 20 полученных результатов испытаний вычисляют среднее значение:

$$\bar{X} = \frac{\text{сумма результатов ежедневных определений}}{n}$$

\bar{X} — средняя арифметическая величина из 20 определений.

n — 20 испытаний контрольного образца.

Далее рассчитывается среднеквадратическое отклонение — S .

$$S = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X} - X)^2}{n-1}}$$

\sum — сумма.

$(\bar{X} - X)^2$ — отклонение каждого из 20 определений от \bar{X} в квадрате.

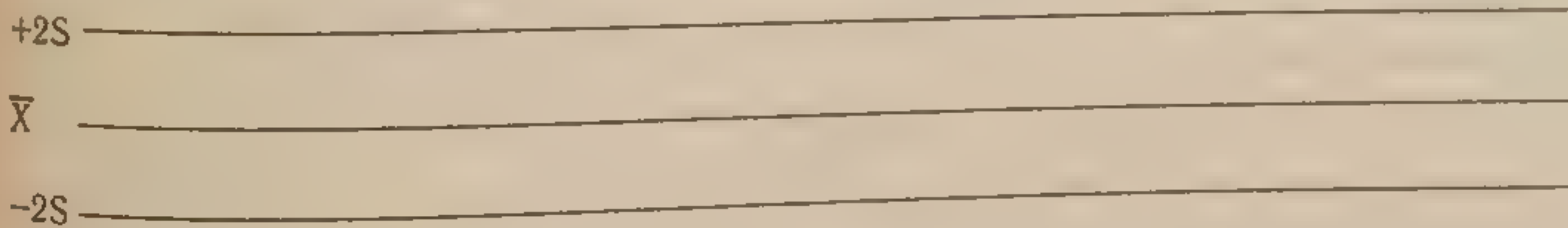
n — 20 определений; X — величина отдельного определения.

1.3.2.1. Оценка воспроизводимости результатов измерений по контрольным картам

Контрольные карты, которые служат для оценки воспроизводимости измерений, строят для каждого вещества. Для этого на листе бумаги чертят горизонтальную прямую соответ-

ствующую \bar{X} — средней арифметической величине из 20 определений.

Вверх и вниз от этой прямой на расстоянии, равном двойному значению среднеквадратического отклонения S , проводят параллельные прямые.



Результаты анализов контрольного образца наносят на контрольные карты с указанием даты. Чтобы оценить результаты анализов по контрольной карте, используют следующие критерии.

1. Предупредительный критерий:

а) 6 значений по одну сторону от линии \bar{X} ;

б) 3 следующих друг за другом значений находятся вне пределов 1S;

в) одно значение находится вне пределов 2S;

г) 6 следующих друг за другом значений возрастает или понижается.

В данной ситуации необходимо более тщательно проанализировать все этапы работы.

2. Контрольный критерий:

а) 8 значений последовательно находятся по одну сторону \bar{X} ;

б) 4—5 значений последовательно находятся вне пределов 1S;

в) 2—3 значения последовательно находятся вне пределов 2S;

г) одно значение находится вне пределов 3S.

В этом случае следует найти и устранить ошибку.

1.3.2.2. Оценка сходимости результатов измерений

Сходимость результатов измерений — это относительный показатель разброса результатов, полученных в процессе десятикратного исследования контрольного материала в одинаковых условиях, с последующим расчетом коэффициента вариации — V :

$$V\% = \frac{S \cdot 100}{\bar{X}}$$

S — среднеквадратическое отклонение.

\bar{X} — средняя арифметическая величина от 10 определений.

Чем меньше величина коэффициента вариации, тем лучше сходимость результатов. В биологических исследованиях V допустим не более 9%.

1.3.2.3. Контроль правильности измерений

Правильность измерений зависит от наличия систематических погрешностей метода, которые обусловлены рядом причин, например, нечистота калибровочного материала, неправильная постановка холостого опыта. Статистическим критерием правильности является степень отклонения средней арифметической величины нескольких измерений от должного значения. Контроль правильности измерений проводят, используя контрольный материал с исследованным содержанием компонентов. Исполнитель не должен знать величину концентрации компонента. Определяют содержание компонентов в контрольном образце, производя не менее 10 параллельных исследований. Осуществляют контроль правильности измерений при следующих обстоятельствах:

а) если результат определения контрольного материала выходит за пределы $\pm 2S$;

б) при налаживании нового метода;
в) при использовании новой аппаратуры, новой партии реактивов.

Еще одной важной характеристикой метода является чувствительность, которая определяется способностью метода выявлять наименьшее различие между двумя измеряемыми концентрациями. Нижний предел чувствительности — это концентрация исследуемого вещества, которая соответствует наименьшему результату определения, статистически достоверно отличающемуся от холостого опыта. Соотношение между количеством вещества в пробе и одним из его аналитических свойств обычно выражают в виде калибровочного графика, важной характеристикой которого является линейность. Угол наклона калибровочной прямой к оси абсцисс указывает на чувствительность метода.

2.1. Жидкие экстракты

Экстракты — это смеси, состоящие из двух фаз: жидкой и твердой. Жидкая фаза называется экстрагентом, а твердая — экстрактом.

Экстракты получают путем экстракции. При этом экстрагент взаимодействует с экстрактом, образуя экстракт.

На процесс экстракции влияют следующие факторы:

а) Способ экстракции. Существует несколько способов экстракции: жидкостно-жидкостная, жидкостно-твердофазная, твердофазная.

б) Выбор экстрагента. Экстрагент должен обладать следующими свойствами: быть химически инертным, не растворять экстракт, легко отделяться от экстракта.

в) Выбор экстракта. Экстракт должен обладать следующими свойствами: быть химически инертным, не растворять экстрагент, легко отделяться от экстрагента.

г) Выбор условий экстракции. Условия экстракции должны быть следующими: температура, время, интенсивность перемешивания.

д) Выбор метода экстракции. Метод экстракции должен быть следующим: жидкостно-жидкостная, жидкостно-твердофазная, твердофазная.

е) Выбор оборудования. Оборудование должно быть следующим: экстракционная установка, экстракционный аппарат, экстракционный аппарат.

ж) Выбор реактивов. Реактивы должны быть следующими: экстрагент, экстракт, экстрагент, экстракт.

з) Выбор контроля. Контроль должен быть следующим: контроль качества, контроль количества, контроль качества.

и) Выбор упаковки. Упаковка должна быть следующей: экстракционная установка, экстракционный аппарат, экстракционный аппарат.

к) Выбор хранения. Хранение должно быть следующим: экстракционная установка, экстракционный аппарат, экстракционный аппарат.

л) Выбор транспортировки. Транспортировка должна быть следующей: экстракционная установка, экстракционный аппарат, экстракционный аппарат.

м) Выбор утилизации. Утилизация должна быть следующей: экстракционная установка, экстракционный аппарат, экстракционный аппарат.

н) Выбор безопасности. Безопасность должна быть следующей: экстракционная установка, экстракционный аппарат, экстракционный аппарат.

9.2. Методы изолирования ядов из биоматериала (Крамаренко В.Ф., 1982; Еремин С.К., 1989; Изотов Б.Н., 1983; Clarke E.G.C., 1971; Muller K., 1992; Kaye S. 1988)

Изолирование — это процесс перевода токсикологически важных веществ из биообъектов в конденсат, извлечение. В химико-токсикологическом анализе используют следующие методы изолирования:

- жидкостная экстракция;
- дефлегмация;
- твердофазная экстракция;
- микродиффузия.

2.1. Жидкостная экстракция

Экстракция — извлечение и разделение компонентов раствора путем перевода из одной фазы в другую. Участвующие в процессе экстракции фазы не должны смешиваться друг с другом. (Процесс, обратный данному, называется реэкстракцией.)

На процесс экстракции влияют:

а) Способность вещества к ионизации в водном растворе.

Соли слабых кислот или оснований в водном растворе нестойки и частично гидролизуются до кислот или оснований. Таким образом, соединения, полностью ионизированные в растворе, могут давать не полностью ионизированные кислоты или основание.

Как следует из вышеизложенного, экстрагируемые соединения могут обладать как кислотными, так и основными свойствами. При экстракции вещества органическим растворителем выбирают интервал pH, при котором оно будет находиться в неионизированной форме, поскольку только незаряженные молекулы могут переходить в органическую фазу, так как они растворимы в воде хуже, чем ионы, остающиеся в водной фазе.

Показателем соотношения в водном растворе ионов и недиссоциированных молекул вещества кислого или основного характера является константа ионизации. Степень ионизации кислоты может быть охарактеризована константой K_a . Это константа равновесия, характеризующая степень переноса протона от кислоты к воде как к растворителю. Степень ионизации основания может быть охарактеризована константой K_b , константой равновесия, характеризующей взаимодействие основания с водой как растворителем, в результате которого основание принимает протон и тем самым способству-

ет увеличению концентрации ионов гидроксила (воды).

На практике для характеристики степени ионизации оснований чаще используют константу K_a , которая относится к ионизации сопряженной с основанием кислоты.

Поскольку величины констант ионизации громоздки, используют показатель константы ионизации — pK_a , который является обратным логарифмом значения константы ионизации ($-\lg K_a$).

Величина pK_a соответствует величине pH раствора, при котором ионизировано 50% молекул вещества. Сумма pK_a и pK_b вещества равна 14,7 (при 20°C). Если указана pK_b , то для определения pK_a вещества нужно отнять величину pK_b от 14,7. (Альберт А., Сергент Б., 1964)

Чтобы свести степень ионизации молекул кислоты до 1%, надо, чтобы концентрация водородных ионов в растворе была:

$$pH = pK_a - 2$$

Степень ионизации основания сведена до 1%, если

$$pH = pK_a + 2$$

б) pH среды.

Понижение pH среды увеличивает экстрагируемость слабых кислот ($pH \text{ } pK_a - 2$).

Повышение pH среды увеличивает экстрагируемость слабых оснований ($pH \text{ } pK_a + 2$).

Амфотерные вещества лучше экстрагируются в виде молекул, но могут экстрагироваться как при низких, так и при высоких значениях pH.

в) Присутствие электролитов.

Прибавление электролита, в процессе экстракции, понижает растворимость веществ в воде и повышает их растворимость в экстрагенте (эффект высаливания).

Критериями оценки процесса экстракции служат следующие показатели.

1. Коэффициент распределения — $D = \frac{C_o}{C_w}$;

C_o — концентрация (моль/литр) в органическом растворителе,

C_w — концентрация (моль/литр) в водной фазе.

2. Степень экстракции — R (%).

$$R = \frac{A \cdot 100}{N}$$

A — количество вещества в органическом растворителе,

N — исходное количество вещества в водной фазе.

Образцы крови перед экстракцией депротеинизируют, добавляя кровь к взятому в избыт-

ке (1 : 5) осадителю. В качестве осадителей используют кислоты — фосфорную, трихлоруксусную, вольфрамовую, а также метанол, ацетон и др. Следует учитывать, что путем экстракции извлекают только несвязанную с белками плазмы фракцию исследуемого компонента.

Мочу в некоторых случаях до экстракции подвергают кислотному гидролизу, чтобы увеличить выход экстрагируемого компонента за счет разрушения его полярных конъюгатов.

Для экстракции ионизированных гидрофильных соединений уменьшают объем водной фазы путем насыщения безводного сульфата натрия мочой до полного поглощения водной фазы, а в качестве экстрагента используют полярный растворитель.

2.1.1. Изолирование веществ слабокислого и нейтрального характера

50 мл мочи или 5 мл сыворотки крови подкисляют 10% раствором серной кислоты до pH 1—2 по универсальному индикатору и, после добавления 50 мл экстрагента — диэтилового эфира или хлороформа, экстрагируют 3—4 мин. Образовавшуюся эмульсию разрушают добавлением нескольких капель изопропанола, центрифугированием или добавлением экстрагента. Органическую фазу отделяют, процеживают через фильтр, наполненный безводным сульфатом натрия, и испаряют на часовом стекле. Сухой остаток, после испарения органического растворителя, исследуют под микроскопом, так как некоторые веществ-

ва, например кофеин, барбитураты, салициловая кислота, мепробамат, триоксазин и др. имеют характерную кристаллизацию. Далее сухие остатки используют для проведения цветных тестов, хроматографирования в тонком слое сорбента и т. д.

Если необходимо получить спектральную характеристику выделенного яда, отделенную и процеженную органическую фазу реэкстрагируют 0,1 N раствором NaOH, и, после спектрофотометрирования, реэкстракт вновь подкисляют до pH 2 и проводят экстракцию органическим растворителем для дальнейшего исследования (см. выше).

2.1.2. Изолирование веществ основного характера

1) 50 мл мочи подщелачивают 10% раствором аммиака до pH 9—11, добавляют 50 мл хлороформа, экстрагируют 3—4 мин. Органическую фазу отделяют, процеживают через фильтр, наполненный безводным сульфатом натрия, и испаряют на часовом стекле. Сухой остаток, после испарения органического растворителя, исследуют под микроскопом, так как некоторые вещества основного характера также имеют характерную кристаллизацию. Далее сухие остатки используют для проведения цветных тестов, хроматографирования в тонком слое сорбента и т. д.

Если необходимо получить спектральную характеристику выделенного яда, отделенную и процеженную органическую фазу реэкстрагируют 0,1 N раствором HCl. После спектрофото-

метрирования реэкстракт вновь подщелачивают до pH 9 и экстрагируют органическим растворителем для дальнейшего исследования (см. выше).

2) 10 мл мочи или крови гидролизуют с 1 мл конц. HCl на водяной бане в течение 30 минут. Остывший гидролизат нейтрализуют 50% раствором гидроксида натрия, доводят до pH 8—9, добавляя 10% раствор аммиака (для сильных оснований до pH 9—11 50% раствором гидроксида натрия) и экстрагируют 2 раза 25 мл хлороформа или эфира (производные 1,4 бензодиазепина лучше извлекать эфиром).

Органические фазы объединяют, процеживают в выпарительную чашку и испаряют на водяной бане для дальнейшего исследования методом ТСХ и др. (см. пункт 1).

2.2. Дефлегмация

Дефлегмация — это метод изолирования спиртов, альдегидов, кетонов, эфиров, углеводов, фенолов, синильной кислоты и др. с использованием специального устройства для перегонки, снабженного елочным дефлегматором

с «ловушкой». Дефлегматор (конденсатор) — устройство для частичной или полной конденсации паров жидкостей, разделяемых перегонкой. Елочный дефлегматор — это стеклянная трубка, в стенках которой сделаны вмятины —

жи, расположенные по окружности и направленные остриями к оси трубки. По длине дефлегматора чередуются венчики, направленные остриями вниз, с венчиками из горизонтальных иголок.

Биообъект помещают в колбу устройства для перегонки, подкисляют до pH 5 винной или щавелевой кислотой, и колбу нагревают. В процес-

се патрон собирает перелив 3—20 мл конденсата (При подозрении на отравление синильной кислотой собирают первые 10 мл конденсата в 10%-й раствор NaOH). Полученный методом дефлегмации конденсат сначала исследуют визуально. Отмечают однородность и запах, после чего исследуют на газовой хроматографе, спектрофотометре, проводят цветные тесты и т. д.

2.3. Твердофазная экстракция. (ТФЭ, сорбция)

Этот метод подобен колоночной хроматографии и основан на специфическом межмолекулярном взаимодействии выделяемого из биоматериала компонента с сорбентом, находящимся в небольшом патроне. Патрон — картридж имеет полиэтиленовую оболочку, внутри которой находится сорбент, упакованный между двумя пористыми фильтрами. Патроны могут соединяться друг с другом, представляя более широкие возможности для их использования. Чаще для заполнения патронов используют сорбенты на основе химически модифицированного силикагеля. Выбор соответствующего типа патрона связан со свойствами определяемого вещества и осуществляется по принципу подобия.

При использовании патрона для ТФЭ (емкостью 15—20 мг) для большинства веществ проводят следующие операции.

1) Активация — приведение патрона в рабочее состояние путем промывки буферными рас-

творами, растворами электролитов или органическими растворителями (2—10 мл)

2) Кондиционирование — промывка жидкостью, в которой растворено анализируемое вещество. Объем растворителя 3—10 мл. Активирующий и кондиционирующий растворители должны быть смешивающимися.

3) Пропускание исследуемого раствора через патрон. Скорость пропускания 5—10 мл/мин. Объем пробы не больше 1000 мл.

4) Продувка патрона азотом 1—2 мин или промывка дистиллированной водой для предварительной очистки сконцентрированного образца.

5) Элюирование образца. Объем элюента (растворителя, используемого для разделения смеси в колоночной хроматографии) 1—5 мл вводят порциями по 0,5 мл через 1—2 минуты. Выбор элюента зависит от свойств изолируемого вещества. В работе следует пользоваться растворами с низкой вязкостью. Белки из биопроб предварительно удаляют после их осаждения и фильтрования.

2.4. Микродиффузия

Этот метод используют для выделения и определения летучих веществ, содержащихся в биосредах, конденсатах, желудочном содержимом. Для этой цели удобно использовать бюкс объемом 50 мл со шлифованной крышкой и тигель объемом 4—5 мл. В бюкс (внешняя камера) ставят тигель (внутренняя камера).

Метод заключается в том, что объект — 1 мл (кровь, моча, промывные воды желудка, конденсат) помещают во внешнюю камеру, то есть на дно бюкса; туда же пипеткой наливают

«вытесняющий агент» 1—2 мл, например 10% раствора серной кислоты. Во внутреннюю камеру (тигель) пипеткой наливают «адсорбирующий агент» в объеме 2 мл, например 10% раствора гидроксида натрия. Внешнюю камеру — бюкс — плотно закрывают. Осторожно, вращательными движениями (не отрывая от поверхности стола) перемешивают содержимое и сосуд оставляют при комнатной температуре на 1—2 ч.

Например:

Яд	Вытесняющий агент	Адсорбирующий агент	Реактивы
Оксид углерода	10% раствор H_2SO_4	Раствор хлористого палладия*	—
Цианиды	10% раствор H_2SO_4	10% раствор NaOH	0.05% раствор пикриновой кислоты
Керосин, бензол 2 мл извлечения**	конц. H_2SO_4	Реактив Марки	—

* Раствор хлористого палладия: 10 мг хлористого палладия растворить в 25 мл 0,01 N раствора HCl при легком нагревании.

** Предварительно бензол, керосин извлекают из биосред эфиром: в пробирку с притертой пробкой помещают 1 мл мочи, прибавляют 2 мл эфира и 2 г безводного сульфата натрия. Пробирку встряхивают 2—3 мин, отстоявшийся слой эфира сливают для дальнейшего исследования.

Через 1—2 часа внутреннюю камеру вынимают, содержимое ее перемешивают и с ним проводят реакции идентификации (см. «Определение цианидов»).

Или наблюдают изменения во внутренней камере:

1) при наличии в пробе окиси углерода на поверхности раствора хлористого палладия появляется серебристый налет;

2) при наличии в пробе бензола, керосина, реактив Марки окрашивается в красно/оранжевый цвет.

Испо.
ростым
хлоридом
ставлен

3.1. X

Хром.

деств, к

ределен

яся фа

кисло

неподви

рбента, а

органиче

3.1.1.

При х

рбента р

пластинк

крыты

на). Пл

ритории

связуюш

србента

тисе. Ин

официр

зключаю

сы или л

готовлен

подлож

поверхно

спирта с

Размер п

Селюкаге

Гис (г)

Вода или

Изгот

влаги.

9.3. Методы обнаружения ядов, выделенных из биоматериала (Крамаренко В.Ф., 1982 г.; Еремин С.К., 1984 г.; Изотов Б.Н., 1983; Clarke E.G.C., 1971)

Используемые в ХТА тесты должны быть простыми и быстрыми в исполнении, чувствительными и доступными. В этом разделе представлены наиболее доступные методы обнару-

жения «ядов»: тонкослойная и газовая хроматографии, спектрофотометрия в видимой и в ультрафиолетовой области спектра, цветные тесты.

3.1. Хроматография

Хроматография — это метод разделения веществ, который основан на равновесном распределении их между двумя несмешивающимися фазами, подвижной и неподвижной. В тонкослойной хроматографии (ТСХ) в качестве неподвижной фазы используют тонкий слой сорбента, а в качестве подвижной фазы — смесь органических растворителей (систему раст-

ворителей). В жидкостной хроматографии подвижной фазой является жидкость, в газовой хроматографии (ГХ) — газ. Такие методы хроматографии, как тонкослойная, газовая, жидкостная, в ХТА широко используют для разделения смесей, очистки, идентификации и количественного определения химических соединений.

3.1.1. Тонкослойная хроматография

При хроматографировании в тонком слое сорбента разделение веществ осуществляется на пластинках из стекла, пластмассы или фольги, покрытых сорбентом (силикагель, оксид алюминия). Пластины могут быть изготовлены в лаборатории или приобретены готовыми. В качестве связующего компонента для закрепления слоя сорбента на пластине используют крахмал или гипс. Иногда, при приготовлении пластин с модифицированным слоем сорбента, в его состав включают кислоты, щелочи, буферные растворы или люминесцентные индикаторы. При приготовлении пластин в лаборатории в качестве «подложки» используют стекла с ровной поверхностью, чистые, обезжиренные смесью спирта с эфиром. Сорбент следует тщательно

измельчить, а после нанесения на горизонтально лежащее стекло он должен образовать однородный тонкий слой, без комков и трещин. Толщина слоя сорбента для аналитических целей — 0,15—0,25 мм. После равномерного распределения суспензии по поверхности стекла (не позже чем через 4 минуты с момента приготовления суспензии) пластину сушат на воздухе. Перед употреблением пластину рекомендуют прогреть (активировать) в сушильном шкафу при 110°C. При изготовлении пластин с модифицированным слоем сорбента вместо воды используют растворы соответствующих реактивов.

При приготовлении пластин для ТСХ используют следующие навески компонентов:

Размер пластинок (см)	20 × 10	20 × 5	20 × 20	9 × 12	5 × 10
Силикагель (г)	5,0	2,5	10,0	2,7	1,25
Гипс (г)	0,3	0,15	0,6	0,16	0,08
Вода или др. жидкость (мл)	13	6,5	26	7	3

Изготовленные пластины хранят без доступа влаги.

При работе с разного типа пластинами следует учитывать: пластмассовые пластины нельзя

греть выше 130°—150°C; пластины с крахмалом в качестве связующего компонента непригодны для обработки йодсодержащими реактивами и минеральными кислотами.

Разделение на пластинах для ТСХ можно производить несколькими способами.

Нисходящая хроматография — система растворителей подается к верхнему краю пластины.

Круговая хроматография — система растворителей подается в центр пластины.

Восходящая хроматография — система растворителей подается на нижний край пластины.

3.1.1.1. Приготовление подвижной фазы для тонкослойной хроматографии

При приготовлении многокомпонентной подвижной фазы (системы) входящие в ее состав водные растворы щелочей, кислот и т. д. предварительно смешивают с более полярной жидкостью, входящей в состав системы, например с метанолом или этанолом, и далее в смесь вводят остальные компоненты. Если в состав системы

3.1.1.2. Нанесение анализируемых образцов на пластины

На «линию старта» пластины для ТСХ наносят 0,2—0,5 мл исследуемого вещества, растворенного в 1 мл эфира или хлороформа, в виде пятен диаметром 0,3 см. Каждую последующую каплю наносят после того, как подсохнет предыдущая. Не следует перегружать пятно избытком наносимого раствора извлечения

3.1.1.3. Метчики

Параллельно с испытуемым раствором на пластину для ТСХ наносят «метчик» — 0,1—1% раствор лекарственного вещества, наличие которого подтверждают в биоматериале методом ТСХ. Метчики готовят, либо растворяя стандарт-

3.1.1.4. Хроматографирование

В ХТА разделение на пластинах чаще осуществляют методом восходящей хроматографии. Хроматографирование проводят в специальных емкостях — камерах. На дно камеры наливают смесь органических растворителей (подвижная фаза) — хроматографическую систему. Высота слоя системы не более 10 мм. Вдоль стенки камеры помещают лист фильтровальной бумаги, смоченный подвижной фазой, что ускоряет насыщение камеры ее парами и улучшает разделение исследуемых веществ. Пластины, с нанесенными на нее исследуемыми растворами и раствором метчика, ставят в камеру вертикально, под углом 80°—85°. Камеру герметично закрывают на все время хроматографирования. Высота пробега растворителя на пластине — 10 см. После завершения хроматографирования пластину вынимают, отмечают линию фронта растворителя, тщательно просушивают до полного устранения запаха

Одномерная хроматография — система растворителей передвигается по пластине один раз.

Двумерная хроматография — повторное хроматографирование в направлении, перпендикулярном первоначальному, в системе растворителей иного состава.

Многократная хроматография — хроматографирование в одном направлении в той же системе растворителей.

темы не входят смешивающиеся с водой органические жидкости, неполярный органический компонент встряхивают в делительной воронке с водной фазой, далее насыщенный органический слой отделяют и используют для хроматографирования. Каждую хроматографическую систему используют однократно.

из биоматериала, так как это ухудшает разделяющую способность сорбента. Интервал между пятнами на пластине должен быть не менее 1,5 см. Для очистки большого объема раствора его наносят на линию старта в виде полосы.

ные вещества в органическом растворителе: этаноле, метаноле, хлороформе, либо извлекая действующие вещества из таблеток, ампул по методике, рекомендованной для изолирования «ядов» из биосред (см. методы изолирования).

компонентов системы растворителей. Сухую пластину осматривают под ультрафиолетовой (УФ) лампой, отмечают местонахождение пятен разделенных веществ на пластине, наличие или отсутствие свечения. Далее пластину проявляют, обрабатывая реактивами. Качественной характеристикой вещества в данной хроматографической системе является величина R_f — определенная путем деления расстояния от линии старта вещества X до центра его пятна, на длину пробега фронта растворителя.

$$R_f = \frac{l_x}{l_p}$$

l_x — расстояние от линии старта до центра пятна вещества X;

l_p — длина пробега фронта растворителя.

(В литературе иногда встречается величина $hR_f = R_f \cdot 100$.)

Пятна разделенных веществ на пластине должны быть круглыми или овальными и не должны иметь «хвостов».

Разделенные и очищенные в тонком слое сорбента вещества (до опрыскивания пластины реактивами) можно соскоблить с поверхности пластины, предварительно осмотрев ее под УФ лампой и обозначив иглой границы пятна. Соскоб элюируют метанолом (этанолом), фильтруют, осадок на фильтре промывают 2 раза элюентом по 2 мл. Элюаты (вытяжки, смывы) объединяют и спектрофотометрируют. Затем к объединенным метаноловым (этаноловым) вытяжкам прибавляют 1 каплю — 0,1 N HCl и испаряют их на часовом стекле. После испарения растворителя остаток микроскопируют, проводят микрокристаллические реакции и т. д.

При использовании метода ТСХ следует помнить:

- растворители, используемые для систем, должны быть очищены от примесей;

3.1.2. Газовая хроматография (ГХ)

(Подробное описание изложено в специальных пособиях: Д. А. Вяхирев, А. Ф. Шушунова. М., 1987 г.; Н. Пецев, И. Коцев. М., 1987 г. и др.)

Для хроматографического разделения исследуемой смеси в газожидкостной хроматографии используют газовый хроматограф.

Основной деталью газового хроматографа является газохроматографическая колонка. Все остальные устройства служат либо для регистрации разделения на выходе из колонки, либо для стабилизации условий работы колонки.

Используемые колонки могут быть капиллярными и набивными (металлические или стеклянные трубки, заполненные неподвижной фазой). Неподвижная фаза в газожидкостной хроматографии состоит из двух объемных фаз. Одна — твердый носитель, а другая, нанесенная на поверхность твердого носителя и являющаяся активным сорбентом, неподвижная жидкая фаза (НЖФ).

От свойств НЖФ зависит последовательность выхода из колонки разделяемых веществ, поэтому при выборе НЖФ прежде всего учитывают то, что полярные (гидрофильные) вещества лучше разделяются на полярных (смешивающихся с водой) жидкостях, а неполярные лучше разделяются на неполярных жидкостях.

В качестве твердых носителей используют как природные материалы на основе диатомитов, так и синтетические материалы, например макропористые силикагели и полимерные носители на основе тефлона.

Неподвижная фаза должна обладать хорошей избирательностью, высокой эффективнос-

- пластины должны быть активированы нагреванием в сушильном шкафу при 110°C;
- нельзя наносить на пластину в одну точку вещество в большом количестве, так как это ухудшает процесс разделения компонентов исследуемой смеси;
- всегда следует хроматографировать с метчиком, так как имеющиеся в пособиях данные показателей R_f ориентировочны;
- камера для хроматографирования должна быть насыщена парами растворителей, входящих в состав системы;
- вещество, выскобленное с поверхности пластины для ТСХ, может не раствориться в выбранном элюенте.

Проведение ТСХ возможно в микроварианте. В этом случае в качестве камер используют чашки Петри. Этот метод снижает расход растворителей, пластин и сокращает время, затрачиваемое на проведение анализа.

тью разделения, механической прочностью, малой летучестью при высокой температуре и химической инертностью.

В процессе анализа введенная в дозатор (испаритель, инжектор) проба испаряется, захватывается газом-носителем и попадает в колонку. Разделенные в газохроматографической колонке вещества, вместе с газом-носителем, проходят через детектор, реагирующий на присутствие разделенных компонентов. Сигналы детектора газового хроматографа регистрируются на бумажной ленте самописца — хроматограмме в виде кривых — «пииков».

Основной качественной характеристикой вещества, исследуемого методом ГХ, является параметр удерживания, например: «время удерживания» — время от момента ввода пробы до появления максимума пика на хроматограмме в секундах, или расстояние от отмеченного на хроматограмме момента ввода пробы до максимума пика исследуемого вещества в миллиметрах.

Наряду с измерением абсолютного времени удерживания, рассчитывают относительное время удерживания. В этом случае величину параметра удерживания исследуемого вещества делят на величину параметра удерживания компонента, хорошо разделяющегося с исследуемыми веществами в процессе хроматографирования. В ХТА в качестве такого компонента используют этанол.

3.1.2.1. Качественный газохроматографический анализ

Качественный газохроматографический анализ основан на измерении и сопоставлении основных качественных характеристик анализируемых веществ с таковыми «метчиков».

Существует несколько способов идентификации компонентов в анализируемой смеси. Чаще составляют таблицы абсолютных и относительных параметров удерживания токсикологически важных веществ, исследованных на двух или более колонках. Использование нескольких колонок, заполненных неподвижными фазами разной полярности, позволяет более надежно идентифицировать вещества, исследуемые ГХ методом. После сравнения параметров удерживания исследуемого вещества, полученных при хроматографировании на разных колонках, с табличными, испыты-

вают наиболее близкое по параметрам удерживания эталонное вещество — «метчик» на этих колонках и еще раз убеждаются в совпадении параметров удерживания метчика и исследуемого вещества.

Для более надежной идентификации испытуемого вещества может быть использован метод «добавки». В этом случае к части испытуемого объекта добавляют метчик, смесь хроматографируют. Если метчик и испытуемое вещество идентичны, на хроматограмме они выйдут одним пиком, при этом возрастает высота пика, а ширина остается неизменной. Если ширина на половине высоты пика меняется то исследуемое вещество и метчик не идентичны. Идентификацию следует проводить на двух колонках.

3.1.2.2. Количественный газохроматографический анализ

При количественном определении токсикологически важных веществ в ХТА чаще используют метод «внутреннего стандарта».

В качестве внутреннего стандарта выбирают вещество, имеющее параметры удерживания, близкие параметрам удерживания иско-

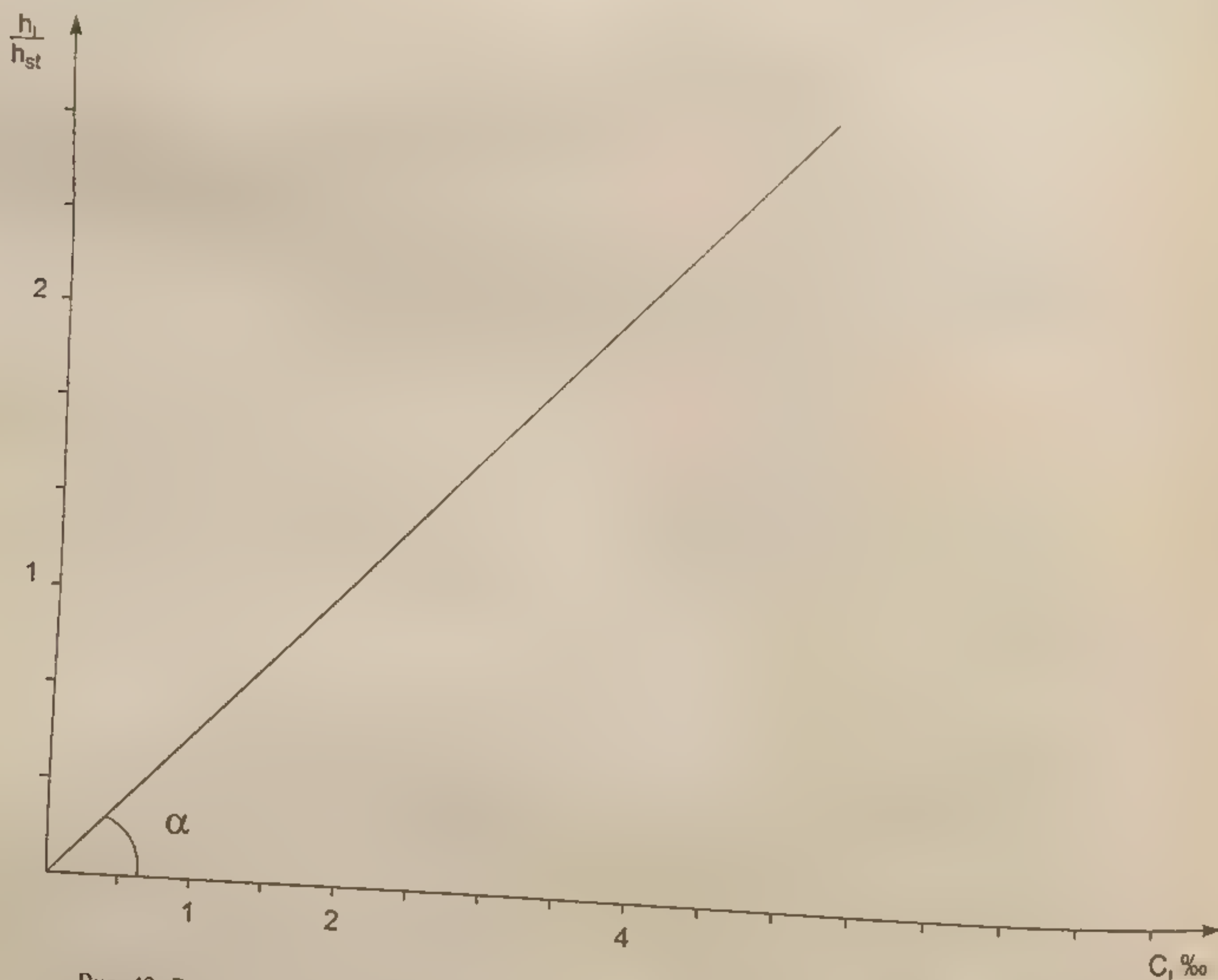


Рис. 48. График зависимости отношения высот пиков искомого компонента и внутреннего стандарта $\frac{h_i}{h_{st}}$ от концентрации искомого компонента C_i в модельной смеси
 i — угловой коэффициент, h_{st} — высота пика внутреннего стандарта, h_i — высота пика искомого стандарта,

$$\operatorname{ctg} \alpha = \frac{h_{st}}{h_i} \cdot C_i = i$$

го компонента и хорошо разделяющееся с ним в избранных для анализа условиях. Выбранное в качестве внутреннего стандарта вещество должно отсутствовать в исследуемом объекте. Например, в ХТА в качестве внутреннего стандарта при количественном определении в биологических объектах этилового спирта используют 4% раствор н-пропилового спирта.

Концентрацию внутреннего стандарта эмпирически подбирают так, чтобы высота его пика на хроматограмме была соизмерима с высотой пика определяемого вещества.

При количественном анализе методом внутреннего стандарта по модельным смесям определяют:

1. Угловой коэффициент «f», равный котангенсу угла наклона прямой графика зависимости соотношения высот пиков искомого компонента и внутреннего стандарта (h_i/h_{st}), отложенного по вертикальной оси, к концентрации искомого компонента (C_i), отложенной по горизонтальной оси (см. рис. 48).

2. Поправочный коэффициент «K».

Для определения вышеуказанных величин готовят и анализируют серию растворов-смесей: искомый компонент/внутренний стандарт. Концентрацию искомого компонента в смесях изменяют, а концентрацию внутреннего стандарта оставляют неизменной в пределах сохранения линейности прямой графика зависимости соотношения h_i/h_{st} (отложенному на оси ординат) к C_i (отложенному на оси абсцисс), где:

h_{st} — высота пика внутреннего стандарта;

h_i — высота пика искомого компонента;

C_i — концентрация раствора искомого компонента.

Параметры чувствительности аппаратуры (параметры, при которых амплитуды пиков

достаточны для точных измерений) при проведении анализа подбирают так, чтобы вершины пиков анализируемого компонента, взятого в средней концентрации, и внутреннего стандарта, взятого в избранной для анализа концентрации, доходили до середины шкалы диаграммной ленты самописца газового хроматографа, а сами пики были близки по высоте.

Коэффициент «f» рассчитывают по формуле для каждой пары: искомый компонент/внутренний стандарт.

$$f = \frac{h_{st}}{h_i} \cdot C_i$$

C_i — концентрация искомого компонента;

h_i, h_{st} — высоты пиков искомого компонента и внутреннего стандарта соответственно.

$f = (\text{ctg} \alpha)$ — угловой коэффициент

Далее находят поправочный коэффициент «K» по формуле:

$$K = \frac{f_1 + f_2 + \dots + f_n}{n}$$

$f_1, 2, \dots, n$ — угловые коэффициенты для серии стандартных растворов;

n — количество угловых коэффициентов

Концентрацию искомого компонента в представленной на анализ пробе рассчитывают по формуле:

$$C_i = K \cdot \frac{h_i}{h_{st}}$$

C_i — концентрация искомого компонента в пробе;

h_i — высота пика искомого компонента.

h_{st} — высота пика внутреннего стандарта;

K — поправочный коэффициент

3.2. Спектрофотометрия

(Подробное описание метода изложено в специальных пособиях: Пешкова В. М., 1965 г.; Алесковский В. Б., Яцимирский И. Б., 1971 г. и др.)

Любое вещество в растворе поглощает или отражает свет. Характер и величина поглощения (абсорбции) или отражения электромагнитного излучения зависят от природы и количества вещества в растворе. Эту способность используют для качественного и количественного анализа с помощью оптических методов.

Методы анализа, основанные на светопоглощении слоев вещества (раствором), классифицируются по типу используемого электромагнитного излучения.

Фотоколориметрия основана на измерении степени поглощения полихроматического излучения видимой части спектра.

Область максимального светопоглощения в фотоколориметрии выделяется соответствующими светофильтрами, исходя из того, что наблюдаемый цвет раствора обусловлен непоглощенной частью падающего на раствор пучка света и является дополнительным к цвету поглощенного излучения, например (см. стр. 349):

Спектрофотометрия основана на измерении степени поглощения излучения определенной длины волны (мономатическое излучение), как в видимой так и в примыкающих к нему ультрафиолетовой и инфракрасной областях спектра. Для обеспечения работы спектрофото-

Длина волны (нм)	Цвет поглощенного излучения (цвет светофильтра)	Наблюдаемый цвет раствора
400—450	фиолетовый	желто/зеленый
450—480	синий	желтый
400—550	синие/зеленый	оранжевый
500—560	зеленый	красно/пурпурный
400—610	синие/зелено/желт.	красный
450—650	зелено/желт./красн.	пурпурный
625—750	красный	синие/зеленый

метра в широком диапазоне длин волн используют два фотоэлемента: сурьмяно-цезиевый при измерениях в области 186—650 нм и кислородно-цезиевый фотоэлемент при измерениях в области 600—1100 нм. В ХТА наиболее часто работают в диапазоне ультрафиолетового (180—400 нм), видимого света (400—700 нм) и инфракрасного излучения (ближняя область) 700—1100 нм.

Величинами, характеризующими светопоглощение, являются:

— интенсивность света падающего — I_0 ; интенсивность света, прошедшего через раствор — I_t ; молярный коэффициент абсорбции — E_m ; оптическая плотность — D ; длина волны, соответствующая максимуму абсорбции, — λ_{\max} (нм) и др.

3.2.1. Качественный спектрофотометрический анализ

Исследуя спектральную характеристику вещества (снимая спектр) в избранной спектральной области, измеряют оптическую плотность — D раствора, исследуемого вещества (рекомендуемая концентрация вещества в растворе 1—25 мкг/мл), во всем диапазоне длин волн через 2—5 нм, параллельно с раствором сравнения (контролем). Контроль — смесь реактивов или жидкость, в которой растворено исследуемое вещество. Кюветы для анализируемого раствора и для раствора сравнения должны быть одинаковыми. Спектр поглощения является индивидуальной характеристикой данного вещества.

Спектральная характеристика вещества может быть представлена в виде графика, на котором по горизонтальной оси откладывают величины длин волн (нм), а по вертикальной

Оптическая плотность — « D » характеризует светопоглощение раствором анализируемого вещества.

$$D = \lg \frac{I_0}{I_t}$$

D — оптическая плотность;

I_0 — интенсивность падающего пучка света;

I_t — интенсивность пучка света, прошедшего через раствор.

Главная цель абсорбционной спектрофотометрии заключается в определении величины оптической плотности раствора и на ее основе — концентрации растворенного вещества. Во многих случаях этот метод используют и для качественного анализа.

оси откладывают величины оптической плотности (безразмерная величина). Графически спектр поглощения характеризуется положением максимума абсорбции, который выражается соответствующей длиной волны — λ_{\max} . Надежность качественного обнаружения вещества в растворе характеризуется совпадением положения максимумов и минимумов абсорбции (см. табл. 69, 70 и 71) при одной и той же длине волны у исследуемого вещества и у метки. Допустимые различия — 2 нм.

В качестве растворителей для исследуемых веществ используют: воду, н-гексан, метанол, этанол, 0,1 N раствор HCl, 0,1 N раствор NaOH и др. При выборе растворителя необходимо учитывать его спектральную характеристику. Далее указаны нижние пределы поглощения излучения некоторыми из них.

180—195 нм	200—210 нм	210—220 нм	245—260 нм
Серная кислота 96%	Метанол	Бутанол	Хлороформ
Ацетонитрил	Этанол	Эфир	Этилацетат
Вола	Гексан	Циклогексан	

165-275 нм	280-290 нм	
Четыреххлористый углерод	Бензол	300 нм
Диметилсульфоксид	Толуол	Пиррол
Уксусная кислота	М-ксилол	Ацетон

3.2.1.1. Таблица максимумов абсорбции некоторых веществ в кислых растворах. (Clarke E.G.S., 1971) Таблица 69

λ _{max} , нм	Вещество	Дополнительный пик, нм
230	аспирин	278
	хлорпротиксен	268, 334
231	рифампицин	263, 336
233	кокаин	275
234	аконитин	275
	бензоилэконин	274
235	фуросемид	271, 342
237	бутадион	—
238	нифедипин	338
239	амитриптилин	—
243	аскорбиновая к-та	—
244	фенацетин	—
245	галоперидол	—
	парацетамол	—
250	папаверин	—
	хинидин	317, 345
	хинин	317, 346
251	мелипрамин	—
254	стрихнин	—
257	амидопирин	—
	амфетамин	251, 263
	эфедрин	251, 263
	атропин	252, 261
258	гносциамин	252, 261
	никотин	—
259	баклофен	259, 271
266	кониин	—
	изониказид	—
268	псилоцибин	—
270	фенол	356
	тетрациклин	—

Продолжение табл. 69

max nm	Вещество	Дополнительный пик, nm
271	клофеллин	278
273	кофеин	—
275	сульфадиметоксин	—
278	верапамил	—
279	понстел	350
	новокаин	—
280	варфарин	270; 303
285	кодеин	—
	морфин	—
292	метадон	253; 259
318	индометацин	—

3.2.1.2. Таблица максимумов абсорбции некоторых веществ в щелочных растворах

Таблица 70

max nm	Вещество	Дополнительный пик nm
231	аспирин	298
236	палаверин	277; 326
252	мелипрамин	—
257	парацетамол	—
261	напроксен	271; 316; 330
261	никотин	—
262	конинин	268
264	амидопирин	—
265	бруфен	273
266	бруцин	304
269	псилоцибин	282; 292
271	фуросемид	333
274	теобромин	—
275	теофиллин	—
279	индометацин	230
287	фенол	—
298	тубазид	—
298	морфин	—
305	инистатин	291; 319
308	варфарин	293
319	метронидазол	—
330	хининдин	280
	хинин	280

3.2.1.3. Таблица максимумов абсорбции некоторых веществ в нейтральном растворе

Таблица 71

max nm	Вещество	Дополнительный пик. nm
240	преднизолон	—
267	резерпин	295
285	карбамазепин	237
289	камфора	—
296	новокаин	—
367	фуразолидон	259

3.2.2. Количественный спектрофотометрический анализ

Количественный спектрофотометрический анализ основан на использовании основного закона светопоглощения (абсорбции) — закона Бугера-Ламберта-Бера, в соответствии с которым между поглощением раствором излучения и концентрацией поглощающего вещества в этом растворе существует прямо пропорциональная зависимость:

$$D = E_m \cdot l \cdot C$$

D — оптическая плотность;

E_m — молярный коэффициент абсорбции (оптическая плотность 1M раствора в кювете с толщиной слоя раствора 1см);

C — концентрация вещества в растворе, моль/л;

l — толщина слоя раствора, см.

Для измерения светопоглощения необходимо выбрать спектральную область (длину волны), обеспечивающую наибольшую чувствительность и точность количественных определений. Выбранная длина волны должна удовлетворять следующим требованиям:

а) высокая чувствительность фотозлемента в выбранном диапазоне,

б) хорошая воспроизводимость результатов при небольших отклонениях от избранной для анализа длины волны,

в) соблюдение основного закона светопоглощения — закона Бугера-Ламберта-Бера.

Оптическую плотность раствора измеряют:

1) либо при длине волны соответствующей «максимуму абсорбции» (излучение поглощается только исследуемым веществом);

2) либо при длине волны соответствующей области «оптимальной абсорбции» (если излучение в этой области спектра поглощается не только исследуемым веществом, но и реактивом), т. е. при той длине волны, где достигается

наибольшая разница в оптических плотностях исследуемого соединения и реактива;

3) либо при длине волны «изобестической точки» — в точке пересечения кривых — спектров поглощения (при спектрофотометрировании раствора, содержащего близкие по составу соединения с аналогичными спектрами, различающимися положением максимумов абсорбции).

Существует два метода количественного определения веществ спектрофотометрическим методом — алгебраический и графический.

Метод определения концентрации по формулам расчета концентраций с использованием удельного коэффициента абсорбции называется алгебраическим.

« $E_{1\text{см}}^{1\%}$ » — удельный коэффициент абсорбции равен оптической плотности 1% раствора в кювете с толщиной слоя раствора 1см (измеренной при длине волны, соответствующей максимуму абсорбции исследуемого вещества — λ_{max}), который связан с молярным коэффициентом абсорбции (см. выше) следующим образом:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot \frac{M}{10} = E_m$$

M — молекулярная масса;

E_m — молярный коэффициент абсорбции.

Для определения удельного коэффициента абсорбции исследуемого вещества:

— готовят серию калибровочных растворов разной концентрации;

— измеряют оптическую плотность каждого из растворов, параллельно с контролем, при длине волны, соответствующей максимуму абсорбции;

— рассчитывают коэффициент для каждого раствора по формуле:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{D}{C \times l}$$

D — оптическая плотность;

C — концентрация испытуемого раствора (%);

l — толщина слоя раствора в кювете (см).

Основной закон светопоглощения соблюдается в интервале концентраций с близкими по значению величинами коэффициентов. Полученные коэффициенты складывают, находят среднее арифметическое от этой суммы. Рассчитанный таким образом удельный коэффициент абсорбции позволяет определить содержание вещества в пробе по формуле:

$$C\% = \frac{D}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l}$$

C — концентрация (%) вещества в пробе;

D — оптическая плотность, измеренная при λ_{max} ;

l — толщина кюветы 1 см;

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ — удельный коэффициент абсорбции.

Графический метод определения концентрации анализируемого раствора спектрофотометрическим методом основан на использовании калибровочного графика, связывающего концентрацию исследуемого вещества в растворе с оптической плотностью этого раствора (см. рис. 49).

Для построения графика:

— предварительно готовят эталонные растворы в возрастающей концентрации; концентрации эталонных растворов не должны существенно отличаться от концентраций этого вещества в биопробе;

— измеряют оптическую плотность эталонных растворов при длине волны, соответствующей максимуму абсорбции данного вещества; оптимальные для работы величины оптической плотности — D от 0,2 до 0,8, что соответствует 65—15% пропускания раствором излучения;

— на миллиметровой бумаге полученные величины оптической плотности (D) откладывают

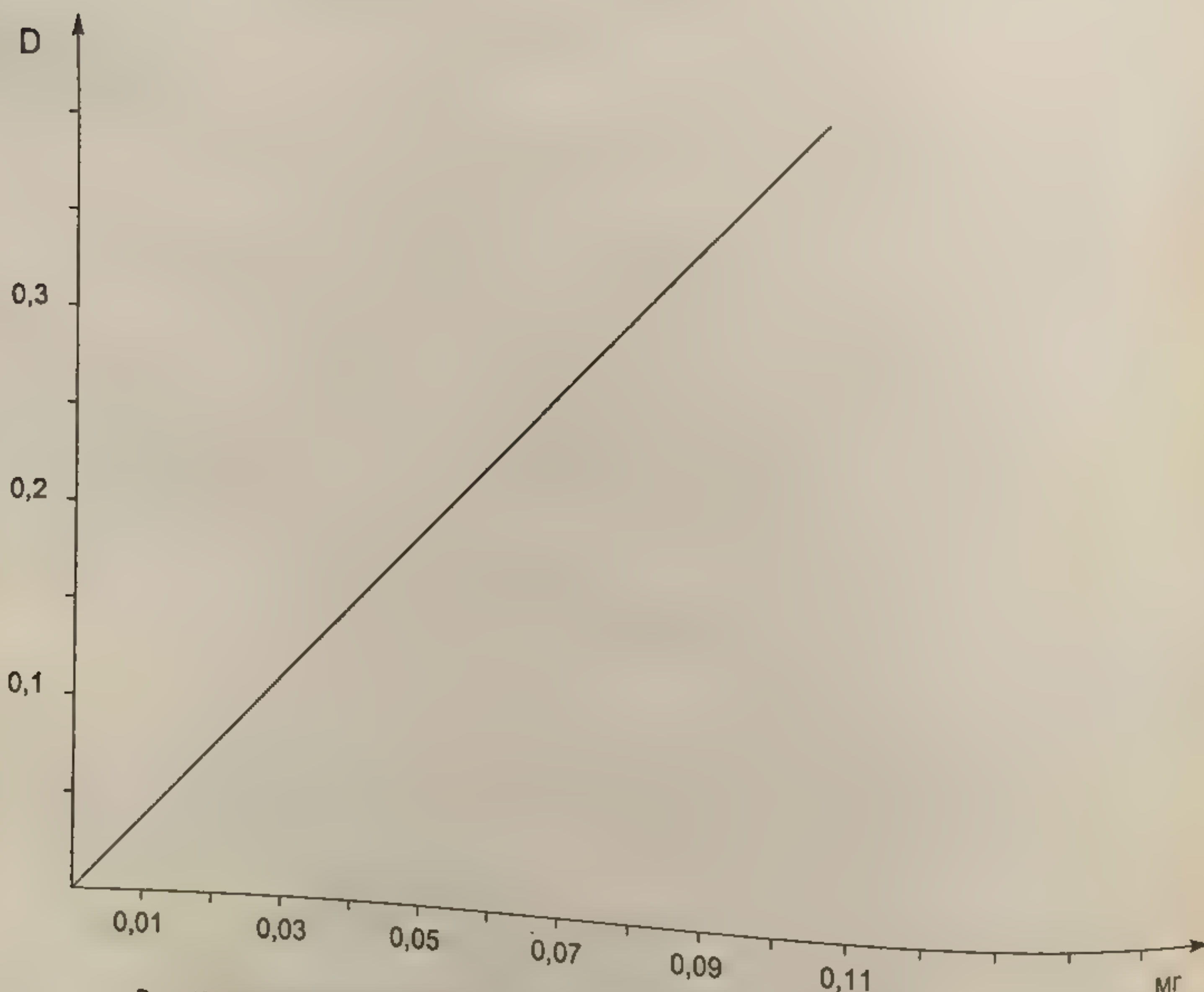


Рис. 49. Калибровочная кривая для определения содержания вещества в биосредах.

ют по вертикальной оси равными отрезками. По горизонтальной оси откладывают величины концентраций калибровочных растворов (С). При соблюдении закона светопоглощения график зависимости оптической плотности от концентрации вещества в растворе имеет вид прямой, проходящей через нуль, а угол наклона графика к горизонтальной оси — удельный коэффициент поглощения.

Концентрацию анализируемого раствора определяют по графику (см. рис. 49) после измерения оптической плотности этого раствора при длине волны, соответствующей максимуму абсорбции.

3.3. Цветные тесты (Clarke E. G. S., 1971)

Многие вещества отчетливо окрашиваются при контакте с различными химическими реактивами. Некоторые реагенты специфичны для исследуемого вещества, но чаще цветная реакция появляется при взаимодействии не с одним веществом, но и с веществами из другого класса соединений, например, широко используемый в ХТА реактив Марки дает цветные реакции со многими веществами разной химической природы. Некоторые цветные тесты специфичны для конкретных функциональных групп, например, реакция на фенольный гидроксил с 5% раствором хлорного железа, или для целых классов веществ, например, реактив FPN специфичен для производных фенотиазина. Оценка цветного теста субъективна, она зависит от количества тестируемого вещества, наличия в нем примесей и от индивидуального восприятия оттенков цвета аналитиком. Для описания цветных тестов используют как основные цвета спектра — красный, зеленый, желтый, синий, так и полутона — розовый, голубой, серый. Встречается описание оттенков, составленных из двух цветов — красно/коричневый (первый цвет доминирует). Если окрашивание

При работе методом спектрофотометрии следует учитывать:

— на светопоглощение влияет природа растворителя, pH среды, температура, присутствие посторонних веществ;

— извлечения из старой или гемолизированной крови, при отсутствии в них токсических веществ, могут иметь максимум абсорбции при 260 нм и минимум при 240 нм;

— некоторые вещества не имеют максимумов поглощения в УФ диапазоне, например: бромизовал, адалин, пирасетам, пиперазин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, вальпроевая кислота, мепробамат и др.

переходит от одного цвета к другому, то запись будет выглядеть так: красный, коричневый или красный → коричневый. При проведении цветных тестов с сухими веществами (порошок, таблетка) их предварительно переводят в кислотную или основную форму, так как соли могут не давать описанные в пособии окрашивания. Для теста необходимо иметь 1 мг вещества. Проводят тесты на белых пластинах или в тест-пробирках. При работе с биоматериалом необходимо извлечь исследуемое вещество из биоматериала органическим растворителем в кислую или щелочную фракцию, испарить органический растворитель и работать с сухим остатком. Можно провести хроматографию в тонком слое сорбента и очищенное вещество проявлять, опрыскивая пластину реагентом. Цветные тесты проводят параллельно с «метчиками», так как восприятие окрасок индивидуально. В редких случаях цветные тесты могут быть выполнены прямо с мочой. Подобные тесты называют предварительными пробами. Отрицательный результат предварительных проб позволяет не проводить в доставленном на анализ объекте поиск невыявленных веществ.

3.3.1. Предварительные пробы

(Приготовление реактивов см. на стр. 356—357)

Производные фенотиазина: к 2 мл мочи приливают 2 мл реактива FPN* — мгновенно в моче появляется окрашивание от розового до синего.

Производные салициловой кислоты: к 2 мл мочи приливают 0,5 мл 5% раствора FeCl_3 — появляется сине/фиолетовое окрашивание.

Тубазид: к 2 мл мочи приливают 1 мл реактива на тубазид* — появляется красно/коричневое окрашивание.

Мелипрамин: к 2 мл мочи приливают 1 мл реактива Форреста* — появляется синее окрашивание. (Производные фенотиазина тоже реагируют с реактивом Форреста.)

Лигниновая проба с газетной бумагой на ароматическую аминогруппу: на кусок газетной бумаги наносят 1 каплю мочи, подсушивают, сверху наносят каплю 10% раствора HCl — пятно становится оранжевым.

Нитриты: к 1 мл мочи приливают 1 мл реактива Грисса* — появляется малиновое окрашивание.

* См. стр. 356—357.

3.2.2. Таблица цветных тестов

Таблица 72

Для проведения тестов используют концентрированные азотную и серную кислоты или их смесь в соотношении 1:1, а также 3% раствор хлорного железа и реактивы Марки и FPN (см. стр. 357)

Наименование препарата	конц. HNO_3	конц. H_2SO_4	конц. H_2SO_4 HNO_3	реактив Марки	3% раствор FeCl_3	реактив FPN
амитриптилин	—	оранж.	—	оранж.	—	—
аконитин	красн./кор.	фиол.	—	—	—	—
амфетамин соль	—	красн./кор.	—	оранж.; красн./кор.	—	—
амфетамин осн.	—	оранж.	—	кор./оранж.	—	—
аминазин	—	розов.	—	розов.	розов.	розов.
аспирин	—	—	—	t° малин.*	син.	—
анальгин	—	желт.	—	—	сирен.	—
амидолирин	—	—	—	—	син./фиол.	—
бруфен	—	—	—	t° оранж.*	—	—
бисептол	малин.	—	—	—	—	—
бруцин	красн.	—	—	красн.	—	—
вальпроевая кислота	—	—	—	—	t° оранж./красн.*	—
вискен	—	—	—	желт./кор.	—	—
геронин	желт.; св.-зел.	—	—	фиол.	—	—
галазолин	—	—	—	оранж./красн.	—	—
галидор	—	желт.	—	фиол./кор.	—	—
герфанол	син./зел.	—	—	—	—	син.
димедрол	—	желт.	розов.	желт.	—	—
индометацин	зел./желт.	оранж.	—	оранж.	—	—
изоптин	—	желт; син./фиол.	—	желт./зел.	—	—
кодеин	—	t° красн.*	—	фиол.	—	—
корданум	желт.	—	—	—	—	—
курантил	фиол.	желт./оранж.	—	t° розов.*	—	—
лепонекс	оранж.	—	—	желт.	—	—
мелипрамин	син.	—	—	—	—	—
морфин	—	—	—	фиол.	фиол.	—
метадон	t° оранж./зел.*	желт.	оранж./красн.	фиол.	—	—
но-шпа	—	—	—	розов./фиол.	—	—
нафтизин	—	—	—	серн/зел.	—	—

Наименование препарата

нифедипин

обзидан

орап

папаверин

пилольfen

перитол

понстел

парацетамол

псилоцибин

риванол

сермион

сонапакс

тавегил

тетрациклин

тизерцин

тразикор

тусупрекс

фенацетин

финлепсин

фуросемид

фенкарол

ферроцерон

хлорпропа

хлорпротиксе

хинин

хинидин

дилодол

эритромицин

Примечание:

* t° — окраска

** 10 мин. —

— отсутствие

Продолжение табл. 72

Наименование препарата	конц. HNO ₃	конц. H ₂ SO ₄	конц. H ₂ SO ₄ HNO ₃	реактив Марки	3% раствор FeCl ₃	реактив FPN
нифедипин	—	оранж.	—	—	—	—
обзидан	син.; зел.	кор./красн.	—	зел.; син.	—	—
орап	—	—	—	фиол.	—	—
папаверин	—	—	—	розов., голуб.	—	—
пипольфен	—	фиол.	—	фиол.	фиол.	фиол.
перитол	—	серо/фиол.	—	серо/зел.	—	—
понстел	син./зел.	—	—	—	—	—
парацетамол	—	—	—	—	син.	—
псилоцибин	—	—	—	оранж.	—	—
риванол	—	—	—	оранж.	—	—
сермион	желт./оранж. розов.	фиол.	—	серо/голуб.	—	розов.
сонапакс	сирен.	сирен.	—	сирен.	сирен.	сирен.
тавегил	—	желт.	—	желт./зел.	—	—
тетрациклин	—	фиол.	—	оранж.	—	—
тизерцин	—	син.	—	син.	син.	син.
тразикор	—	оранж./красн.	—	фиол/красн	—	—
тусупрекс	—	t* розов.	—	—	—	—
фенацетин	t* лим./желт.*	—	—	—	син	—
финлепсин	желт.	желт.	—	—	—	—
фуросемид	—	желт./зел.	—	—	—	—
фенкарол	—	желт.	—	желт/сирен.	—	—
ферроцерон	сирен.; голуб.	син.	—	—	—	—
хлорорпропамид	сирен.	—	—	—	—	—
хлорпротиксен	розов.	телесн.	розов.	телесн	—	—
хинин	—	свеч. УФ	—	—	—	—
хинидин	—	свеч. УФ	—	—	—	—
циклодол	—	10 мин**, малин.	—	—	—	—
эритромицин	—	кор./черн.	—	—	—	—

Примечание:

* t* — окраска появляется при нагревании препарата с реактивом;
 ** 10 мин. — окраска появляется через 10 минут;
 — отсутствие окрашивания.

3.4. Сравнительная чувствительность физико-химических методов (Холодов Л. Е., Яковлев В. П., 1985 г.)

Методы	Абсолютная чувствительность в граммах
Газовая хроматография:	
детектор пламенноионизационный	$10^{-8} - 10^{-9}$
катарометр	$2 \cdot 10^{-8}$
Жидкостная хроматография:	
детектор ультрафиолетовый	10^{-7}
детектор флюоресцентный	$10^{-8} - 10^{-9}$
Тонкослойная хроматография	$10^{-6} - 10^{-7}$
Спектрофотометрия	$10^{-6} - 10^{-7}$
Колориметрия	$10^{-6} - 10^{-7}$
Цветные тесты	10^{-6}

3.5. Приготовление реактивов

Приведенные ниже реактивы используют как для цветных тестов, так и для опрыскивания пластин в ТСХ.

1) Реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье.

В 10 мл ледяной уксусной кислоты растворяют 0,85 г основного нитрата висмута и прибавляют 40 мл воды.

К полученной жидкости прибавляют раствор, состоящий из: 8,0 г КJ в 20 мл воды. Перед употреблением к 1 мл полученного раствора прибавляют 2 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл воды.

2) Реактив Марки: к 1 мл конц. H_2SO_4 прибавляют 1 каплю 40% раствора формалина.

3) Щелочной раствор β -нафтола — в 40 мл 10% раствора NaOH растворяют 2,0 г β -нафтола, доводят водой до 100 мл. (Используют свежеприготовленным.)

4) Реактивы для проявления барбитуратов на пластине ТСХ:

а) раствор сульфата ртути — к 5,0 г оксида ртути прибавляют 10 мл конц. H_2SO_4 и 100 мл воды. После растворения оксида ртути прибавляют воды до 250 мл. Или (при отсутствии оксида ртути) — 4,0 г нитрата ртути растворяют в смеси 10 мл конц. H_2SO_4 и 50 мл воды, после растворения нитрата ртути доводят объем водой до 250 мл;

б) 0,02% раствор дифенилкарбазона в хлороформе.

5) Реактив Форреста — смешивают 25 мл 0,2% раствора $K_2Cr_2O_7$ с 25 мл 30% раствора

H_2SO_4 , прибавляют 25 мл 20% раствора хлорной кислоты и 25 мл 50% раствора HNO_3 .

6) Реактив FPN: к 5 мл 5% раствора $FeCl_3$ прибавляют 45 мл 20% раствора хлорной кислоты и 50 мл 50% раствора азотной кислоты.

7) Раствор 0,1N HCl: 8,5 мл конц. HCl (плотн. 1,19), вода дистиллированная до 1 литра.

8) Раствор 0,1N NaOH: 4,5 г NaOH, воды дистиллированной до 1 литра.

9) Буфер pH 6,6: 0,1 M раствор гидроокиси натрия — 16,4 мл, 0,1 M раствор KH_2PO_4 (13,6 г/л), 50 мл, дистиллированной воды 100 мл.

10) Раствор 2,4 динитрофенилгидразина: 150,0 мг его растворяют в 22 мл конц. HCl.

11) Раствор п-диметиламинобензальдегида: 1,0 г его растворяют в смеси: 95 мл этанола и 5 мл конц. HCl.

12) 0,05% раствор бромфенолового синего (БФС) в 70% этаноле и 0,5M растворе лимонной кислоты:

а) 0,05 г БФС растворяют в 70 мл этанола,

б) 0,96 г лимонной кислоты растворяют в 30 мл воды. Оба раствора сливают.

13) Боратный буфер pH 13: кислота борная — 9,16 г; NaOH — 20,0 г, дистиллированной воды до 500 мл.

14) Диазотированная сульфаниловая кислота: к 25 мл 0,3% раствора сульфаниловой кислоты в 8% HCl приливают 1,5 мл 5% раствора $NaNO_2$.

15) Раствор хлористого палладия: растворяют 0,2 г хлористого палладия в 100 мл 0,1N

Вещество	Конц.	м. м.
HCl	36%	36
HClO ₄	42%	100
HNO ₃	70%	31
NH ₄ OH	25%	35
H ₂ SO ₄	96%	98

раствора HCl при нагревании до t° 60°C на водяной бане.

16) Ванилин/серная кислота: растворяют 0,5 г ванилина в 25 мл конц. H₂SO₄.

17) Депротеинизирующая смесь для осаждения белков: вода — 60 мл;

10% раствор вольфрамата натрия — 20 мл;
0,66N раствор H₂SO₄ — 20 мл.

1 мл крови вливают в 5 мл смеси. Через 10 минут смесь центрифугируют для отделения супернатанта.

18) Реактив для определения тубазида: 0,1 г ванадата аммония растворяют в 4 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют дистиллированной воды до 100 мл.

19) Реактив Грисса готовят, сливая перед употреблением равные объемы реактива «а» и реактива «б»:

а) 1% раствор сульфаниловой кислоты в 30% растворе уксусной кислоты;

б) 0,1% раствор а-нафтиламина в 30% растворе уксусной кислоты.

20) Бромная вода: смешивают 10,0 г бромида натрия, 10 мл воды и 10 мл 6N раствора соляной кислоты. Полученный раствор соответствует 2,5 мл жидкого брома

21) Сухой реактив на ацетон: отвешивают 1,0 г нитропруссид натрия, 20,0 г натрия углекислого, 20,0 г аммония сульфата. Порошки тщательно растерты и смешанные в ступке, хранят в закрытой склянке.

22) Реактив Триндера: 4,0 г сулемы растворить при нагревании в 85 мл воды, прибавить 12 мл 1N раствора HCl и 4,0 г Fe(NO₃)₃. Довести объем водой до 100 мл.

Концентрированные растворы кислот и оснований и их молекулярная масса (м. м.)

9.4. Процедура химико-токсикологического анализа

Как уже было отмечено, процесс анализа состоит из нескольких этапов (отбор проб, осмотр и анализ вещественных доказательств отравления; подготовка проб к анализу; анализ;

регистрация, документальное оформление результатов ХТА), которые будут рассмотрены ниже более подробно.

4.1. Отбор проб для химико-токсикологического анализа

Для проведения химико-токсикологического анализа требуется моча — 200 мл, промывные воды желудка 200 мл (первая порция). Отбор производят в чистую, сухую посуду, которая закрывается пробкой. На флакон наклеивают этикетку с указанием даты забора, фамилии, имени, отчества больного, номера истории болезни.

Кровь — 10 мл — отбирают в чистый сухой флакон, содержащий 2—4 капли антикоагулянта (гепарин 5000 ед/мл), флакон закрывают пробкой, содержимое флакона тотчас перемешивают и пробу маркируют. При заборе крови следует избегать попадания в пробу этилового спирта при обработке им кожной поверхности.

Хранить отобранные пробы следует в холодильнике, так как во время хранения крови более суток при комнатной температуре происходит новообразование алкоголя, достигая концентрации 1‰. Необходимо учитывать, что при хранении мочи в холодильнике в ней происходит новообразование этанола до концентрации 0,5‰. При сахарном диабете новообразование этанола в моче, хранящейся в холодильнике доходит до 1,1‰. Вместе с тем следует помнить, что при большом объеме воздушного слоя во флаконе над кровью или мочой проис-

ходит окисление алкоголя и снижение его содержания в объекте.

Наряду с собранным материалом в лабораторию доставляют найденные вокруг больного остатки напитков, лекарства и другие вещественные доказательства отравления.

Очень важно знать интервал между приемом яда и отбором биоматериала для анализа, через 24 часа это может стать бессмысленным. Исключение составляют: амфетамин, барбитураты длительного действия, тяжелые металлы, бромиды.

Нельзя направлять биообъекты для ХТА с указанием найти «неизвестный яд». В направлении следует сообщать максимум подробностей об отравлении, и, в соответствии с клинической картиной, ограничить круг ХТА той или иной группой препаратов. В направлении на ХТА лечащий врач также указывает: фамилию, имя, отчество больного, номер истории болезни, домашний адрес больного; дату и время отравления, дату и время забора материала; вещества, наличие которых следует исключить или подтвердить в биообъектах; препараты, введенные больному на догоспитальном этапе; подпись направляющего объекты на анализ.

4.2. Регистрация, документальное оформление результатов ХТА

В химико-токсикологической лаборатории ведется журнал регистрации ХТА. Журнал является юридическим документом, будучи пронумерованным, пронумерованным и опечатанным, содержит следующие данные: дата, номер анализа, фамилия и инициалы больного; номер истории болезни; диагноз; название отделения; объект исследования; время забора биосред; время доставки биосред на анализ; метод иссле-

дования; результат проведенного анализа; подпись врача-лаборанта, выполнявшего анализ.

Результаты ХТА выписывают на бланке, где указаны: номер анализа; фамилия и инициалы больного; вид доставленного на анализ объекта (кровь, моча и т.д.); дата и время доставки объекта; цель исследования; заключение; подпись врача-лаборанта, выполнявшего анализ; дата.

4.3. Осмотр и анализ вещественных доказательств отравления

Планируя процедуру анализа, врач-лаборант должен учесть: указания, изложенные ле-

чащим врачом в направлении, сопровождающим биоматериал; данные анамнеза; внешний

вид доставленных на анализ объектов вещественных доказательств отравления, промывных вод желудка, мочи, а также результаты предварительных проб.

При осмотре вещественных доказательств отравления (таблетки, порошки, жидкости) отмечают внешний вид, цвет и запах доставленных образцов (Кауе S., 1988), например: такие вещества, как солод, ментол, метилсалицилат, камфора, ксероформ, некоторые витамины, формалин, бензин, керосин, ароматические и хлорированные углеводороды, эфиры этиленгликоля и др., имеют специфический запах.

Фенолы, креозот имеют фенольный запах; ацетон, хлороформ — сладковатый; алифатические спирты и их эфиры имеют спиртовый, фруктовый запах; «раздражающий» запах имеют кислоты азотная, соляная, хлорная, уксусная, трихлоруксусная, муравьиная; чесночный запах имеют фосфор, теллур, мышьяк.

Цвет препарата также может быть подсказкой при его идентификации, например: желтые препараты — производные нитрофурана, ксероформ, 5-НОК, невиврамон, нифедипин, нитазол,

но-шпа, нистатин, меркаптопурин, пирозидол, тетрациклиновые антибиотики, тавегил, леворин, лепонекс, котарнин, курантил, риванол, пикриновая кислота, калия бихромат, фурацилин...

Желто/оранжевые препараты: витамин B₂, фолиевая кислота...

Зеленые: рутин, бриллиантовая зелень...
Розовый: витамин B₁₂, розоватый — манинил.

Красные: первиниум памоат, рубомицин...
Красно/коричневый: рифадин, ферроцерон...
Темно/фиолетовый — калия перманганат
Черно/коричневый — йод

Необходимо отметить, что, кроме лекарственных веществ, в некоторые лекарственные формы входят вспомогательные вещества, консерванты, стабилизаторы, которые бывают добавлены в значительных количествах, они могут извлекаться из биоматериала и при оценке результатов анализа приводить к ошибочным заключениям. Ниже будет представлен краткий перечень некоторых вспомогательных веществ, добавляемых при изготовлении лекарственных форм.

Лекарственная форма	Вспомогательные вещества
Аэрозоли	Фторуглеводороды: три- и дихлорфторометан
Ингаляторы	Инертные газы
Инъекционные растворы	Пропиленгликоль, этилолеат, бензилбензоат, фенол, крезол, хлорбутанол, бензиловый спирт, цитраты, ацетаты, фосфаты и др.
Свечи	Пропиленгликоль, полиэтиленгликоль
Таблетки	Гипс, фосфаты, тальк, желатин, агар, коллоидные салицилаты, маннитол и др.

4.3.1. Анализ неизвестных таблеток

Если на анализ доставлены неизвестные таблетки, отмечают их цвет, форму, размер, маркировку на поверхности и сравнивают с коллекционными образцами. Затем таблетку, при необходимости под струей воды, отмывают от оболочки, измельчают и смешивают с метанолом (этанолом). При этом в осадке окажутся входящие в состав таблетки, нерастворимые в спирте наполнители (крахмал, тальк и т.д.). Полученную спиртовую вытяжку фильтруют и используют для проведения предварительных проб, спектрофотометрии, цветных тестов, ТСХ (см. выше).

Если доставленный препарат маркирован, но в лаборатории отсутствует методика для

его исследования, необходимо узнать химическое название или формулу препарата, определить, к какому классу соединений он относится, какие функциональные группы, определяющие принадлежность препарата к данному классу соединений, могут быть использованы для его обнаружения в биосредах (см. ниже), при каком значении pH он будет экстрагироваться органическим растворителем из биосред.

После отработки метода определения на доставленном препарате, этот метод можно использовать при работе с биоматериалом.

4.3.1.1. Качественные реакции для некоторых классов органических соединений (Р. Полюдек-Фабини, 1981)

Результатом описанных ниже реакций являются окрашенные в тот или иной цвет продукты, которые наряду с другими методами анализа, могут служить свидетельством принадлежности исследуемого вещества к конкретному классу соединений. Реакции могут быть выполнены как в капельном варианте, так и путем опрыскивания нижеприведенными реактивами пластин для ТСХ.

— Ароматические углеводороды: с каплей реактива Марки дают оранжево-красное окрашивание.

— Фенолы: с 1—2 каплями 1% раствора FeCl_3 (избегать избытка реактива) дают сине-фиолетовое окрашивание.

— Карбонильные соединения: с раствором 2,4 динитрофенилгидразина (0,1 г в 4 мл конц. HCl) образуют окрашенные гидразоны желтого цвета.

— Кетоны: с несколькими кристаллами м-динитробензола и несколькими каплями 15% раствора KOH дают окрашивание от красного до темно-фиолетового.

— Амины алифатические первичные: с 0,2% раствором нингидрина в ацетоне, при нагревании на водяной бане дают пурпурно-красное, синее окрашивание.

— Амины алифатические вторичные: образуют бурые пятна на пластине для ТСХ, которую поочередно опрыскивают:

а) 1% раствором нитропруссиды натрия в 100 мл 5% водного раствора ацетона;

б) 2% раствором Na_2CO_3 .

— Амины ароматические первичные образуют оранжево-красный азокраситель на пластине для ТСХ после поочередной обработки ее следующими реактивами:

а) 10% раствор HCl ;

б) 0,5% раствор NaNO_2 ;

в) Раствором β -нафтола — 0,2 г в 100 мл 0,1 N раствора NaOH .

— Амины третичные алифатические и ароматические: дают сине-сиреневое окрашивание при нагревании с несколькими каплями 2% раствора лимонной кислоты в уксусном ангидриде.

4.3.2. Анализ объектов растительного происхождения

При осмотре объекта растительного происхождения обращают внимание на его внешний вид: отмечают степень измельченности, наличие семян (мак), цвет и запах. Маковая соломка имеет цвет от серо-зеленого до серого, гашиш — от серо-зеленого до коричневого и имеет ароматический запах. Из доставленного на анализ растительного объекта готовят спирто-

— Диамиды: слабо подщелоченные 5% раствором NaOH , с двумя каплями 1% раствора CuSO_4 дают красно-фиолетовое окрашивание.

— Эфиры азотистой кислоты: при нагревании на водяной бане с 1% раствором резорцина — 0,5 мл и 10 каплями конц. H_2SO_4 дают розовое окрашивание.

— Меркаптаны: с 5% раствором CuSO_4 дают желтое окрашивание.

— Нитрофураны: с несколькими каплями 5% спиртового раствора KOH дают фиолетовое или синее окрашивание.

— Производные пиррола (реакция Эрлиха): с несколькими каплями раствора п-диметиламинобензальдегида — 0,5 г в 75 мл разбавленной HCl дают красное окрашивание.

— Производные пиразола: с 1 каплей 5% раствора FeCl_3 дают синее, сине-фиолетовое окрашивание.

— Производные имидазола: при нагревании на водяной бане с 1 мл 1% раствора п-диметиламинобензальдегида в 1N растворе HCl дают фиолетовое окрашивание.

— Производные индола: с раствором п-диметиламинобензальдегида — 1,0 г в 100 мл этанола и 10 мл концентрированной HCl , дают фиолетовое окрашивание после легкого прогревания обработанной реактивом пластины.

— Производные пиридина при сплавлении с несколькими кристаллами динитрохлорбензола и растворении плава в 0,5 мл спиртового раствора KOH дают красное окрашивание.

— Производные пурина на водяной бане упаривают с 2 мл воды и 2 каплями конц. HCl досуха. После обработки остатка 10% раствором аммиака образуется малиновое окрашивание — мурексидная проба.

— Производные дибензазепина: с конц. HNO_3 дают синее; зеленое; оранжевое окрашивания.

— Производные фенотиазина с реактивом FPN дают окрашивания от красного до синего.

— Стероиды: насыщенным раствором SbCl_3 в хлороформе опрыскивают хроматограмму и нагревают при температуре 110° до появления синеватых пятен.

вое извлечение, для приготовления которого берут 1 г растительного сырья и 10 мл смеси этанола с хлороформом (1:2), нагревают на водяной бане до начала кипения. Полученное извлечение фильтруют и исследуют методами ТСХ, проводят цветные тесты. (Микроскопию растительных объектов см. в пособиях по фармакогнозии.)

4.3.3. Анализ порошка неизвестного состава (Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т., 1981)

4.3.3.1. Органолептический анализ и физико-химические пробы

Оценивают внешний вид доставленного на анализ образца, его цвет, запах (см. «Осмотр вещественных доказательств отравления»).

Далее проверяют растворимость анализируемого образца в воде.

- 1) Растворимы в воде соли, сахара.
- 2) Растворимы в воде с добавлением кислот свободные основания.

4.3.3.2. Нагревание и прокаливание

На платиновую петлю (кончик половинки бритвы), предварительно прокаленную, поместить немного порошка и прокалить его в пламени спиртовки.

Если препарат состоит из неорганических веществ, его внешний вид при прокаливании не изменится — отсутствует обугливание и уменьшение массы.

Если препарат состоит из органических веществ, он при прокаливании не дает остатка.

При прокаливании солей, образованных органической кислотой и щелочным металлом,

3) Растворимы в воде с добавлением щелочей свободные кислоты.

По универсальному индикатору определяют pH раствора образца:

— реакция кислая у свободных кислот и кислых солей;

— реакция щелочная у свободных оснований и основных солей.

масса остатка на петле меньше массы исходного образца, взятого для прокаливании. На петле остается карбонат щелочного металла, образующий красное окрашивание с раствором фенолфталеина.

В процессе прокаливании следует также обращать внимание на появление запахов, например жженого сахара — углеводы, жженого волоса — белки, аммиака — соединения аммония или мочевины, или выделение паров йода или брома.

4.3.3.3. Анализ порошка органической природы (См. «Анализ неизвестных таблеток».)

4.3.3.4. Анализ порошка неорганической природы (Анионы) (Кaye S., 1988)

Небольшое количество испытуемого порошка используют для проведения реакций с нижеуказанными реактивами.

Реактивы: AgNO_3 ; BaCl_2 ; концентрированный раствор HNO_3 .

К части раствора доставленного на анализ образца прибавляют несколько капель 5% рас-

твор азотнокислого серебра, наблюдают результат реакции, к смеси добавляют каплями азотную кислоту и вновь оценивают результат реакции.

Аналогично проводят реакцию с хлоридом бария и концентрированной азотной кислотой.

1) $\text{AgNO}_3 \downarrow + \text{HNO}_3 \downarrow$	хлориды, бромиды, йодиды, тиоцианаты
$\text{BaCl}_2 \uparrow$	гипохлориты
2) $\text{AgNO}_3 \downarrow + \text{HNO}_3 \uparrow$	нитриты, цианиды, фосфаты
$\text{BaCl}_2 \uparrow$	— « — « — « — « —
3) $\text{AgNO}_3 \downarrow + \text{HNO}_3 \uparrow$	сульфиты, карбонаты, оксалаты, фосфаты
$\text{BaCl}_2 \downarrow + \text{HNO}_3 \uparrow$	соли кислот: йодной, борной, селеновой, теллуровой
4) $\text{AgNO}_3 \downarrow + \text{HNO}_3 \downarrow$	арсенаты, арсениты, окрашенные соли хромовой кислоты и тиосульфаты
$\text{BaCl}_2 \downarrow + \text{HNO}_3 \uparrow$	— « — « — « — « —
5) $\text{AgNO}_3 \uparrow$	соли азотной, хлорной, перхлорной кислот
$\text{BaCl}_2 \uparrow$	— « — « — « — « —
6) $\text{AgNO}_3 \uparrow$	сульфаты, флюориды
$\text{BaCl}_2 \downarrow + \text{HNO}_3 \downarrow$	— « — « — « — « —

* \downarrow образуется осадок.

** \uparrow не образуется осадок.

4.3.4. Анализ жидкости неизвестного состава
Доставленную на исследование жидкость сначала подвергают органолептическому анализу.

1. Отмечают цвет, запах (см. «Осмотр вещественных доказательств отравления»).
2. Устанавливают величину pH по универсальному индикатору (кислота, щелочь).
3. Проверяют смешиваемость с водой.

4.3.4.1. Предварительные пробы

(Приготовление используемых в процессе анализа реактивов см. на стр. 356—357)

Проба Бельштейна

На конце куска медной проволоки делают петлю и прокалывают ее в пламени спиртовки до красного каления.

Остывшую проволоку смачивают исследуемой жидкостью и вновь вносят в пламя спиртовки: хлорированные углеводороды окрасят пламя в зеленый цвет; ароматические углеводороды горят со вспышкой коптящим пламенем.

Проба с реактивом Марки

В выпарительную чашку к капле реактива Марки добавляют одну каплю исследуемой жидкости: в присутствии ароматических углеводородов реактив Марки окрашивается в оранжево-красный цвет.

Проба с сухим реактивом на ацетон

0,5 г сухого реактива смочить 1—2 каплями воды и нанести на него 1—2 капли исследуемой жидкости. При наличии в пробе ацетона порошок окрашивается в розово-сиреневый цвет.

Проба с ванилин-серной кислотой

На несколько капель жидкости в пробирке наслаивают 0,5 мл реактива, затем по стенке

4.3.4.2. Рефрактометрия

Рефрактометрия — измерение показателя преломления исследуемой жидкости с помощью рефрактометра. Преломление — это явление, при котором луч света переходя из одной прозрачной среды в другую, изменяет направление движения. Отношения синуса угла падения луча к синусу угла его преломления называется относительным показателем преломления.

Если одной из сред является воздух, то показатель обозначают буквой «n» и называют просто «показатель преломления». Показатель преломления зависит от природы вещества, температуры. Табличные значения n приведены для температуры 20°C. Показатель преломления зависит и от длины волны падающего света. С увеличением длины волны показатель преломления уменьшается. Табличные величины показателя преломления приведены для длины волны 589 нм и обозначены буквой D (см. табл. 73).

4.4. Подготовка пробы к анализу и проведение ХТА

При подготовке пробы к анализу следует обращать внимание на внешний вид доставленных биообъектов, который может служить важной подсказкой при проведении анализа, например изменение цвета содержимого желудка

Смешиваются с водой: спирты $C_1—C_3$, ацетон, гликоли, эфиры этиленгликоля.

Не смешиваются с водой: высшие спирты от C_4 , эфиры алифатических спиртов (легче воды), хлорированные углеводороды (тяжелее воды), ароматические углеводороды (легче воды).

4. Измеряют показатель преломления жидкости на рефрактометре (см. ниже).

5. Проводят предварительные пробы.

пробирки приливают 1 мл воды. При наличии в пробе алифатических спиртов или их эфиров содержимое пробирки приобретает цвет от желто/зеленого до розово/сиреневого.

Проба с пикриновой кислотой

1 мл жидкости встряхивают с несколькими кристаллами пикриновой кислоты — алифатические углеводороды не растворяют пикриновую кислоту;

ароматические углеводороды растворяют пикриновую кислоту.

Проба с 5% раствором $CuSO_4$

В пробирку вносят 10 капель 5% раствора $CuSO_4$ и 10 капель 10% раствора NaOH. Туда же вносят 10 капель исследуемой жидкости, разбавленной в три раза водой: при наличии в ней гликолей осадок $Cu(OH)_2$ в пробирке растворится, и жидкость окрасится в интенсивно синий цвет.

Чтобы отличить двухатомные спирты от трехатомных, взбалтывают 1 мл испытуемой жидкости с несколькими кристаллами йода. В глицерине йод не растворим, а в двухатомных спиртах растворим.

Далее доставленную на анализ жидкость рефрактометрируют, исследуют методом ГХ.

Показатель преломления зависит от природы вещества, температуры. Табличные значения n приведены для температуры 20°C. Показатель преломления зависит и от длины волны падающего света. С увеличением длины волны показатель преломления уменьшается. Табличные величины показателя преломления приведены для длины волны 589 нм и обозначены буквой D (см. табл. 73).

Показателем преломления пользуются для идентификации жидких веществ.

может быть связано с отравлением такими веществами, как (Kaye S., 1988):

перманганат калия — пурпурный или розовый цвет;

соли меди — зеленый или голубой;

Наименование
ацетон
н-амилацетат
изоамилацетат
изоамиловый
этанол
этилацетат
бензол
н-бутанол
2-бутанол
трет-бутанол
н-бутилацетат
изобутилацетат
хлороформ
циклогексан
диэтиловый
дихлорметан
1,1 дихлорэт
1,2 дихлорэт
1,3 диоксан
н-гептан
н-гексан
метилацетат
метилэтилкет
метанол
нитробензол
изо-пропанол
н-пропанол
н-пропилац
пиридин
1,1,2,2 тетра
тетрахлорэт
четырёххло
толуол
1,1,1 трихл
1,1,2 трихл
трихлорэти
этиленглик
глицерин
метиленгл
диэтиленг
1,2 бутиле
пропилен

Показатели преломления (n_D^{20}) для некоторых веществ при 20°C
(Kaye S., 1988)

Таблица 73

Наименование	n_D^{20}
ацетон	1,35886
н-амилацетат	1,4012
изоамилацетат	1,4017
изоамиловый спирт	1,4084
этанол	1,36242
этилацетат	1,37216
бензол	1,50112
н-бутанол	1,39931
2-бутанол	1,397
трет-бутанол	1,3877
н-бутилацетат	1,3951
изобутилацетат	1,391
хлороформ	1,44643
циклогексан	1,429
диэтиловый эфир	1,3497
дихлорметан	1,423
1,1 дихлорэтан	1,41655
1,2 дихлорэтан	1,44432
1,3 диоксан	1,432
н-гептан	1,38764
н-гексан	1,37536
метилацетат	1,359
метилэтилкетон	1,38071
метанол	1,33057
нитробензол	1,55291
изо-пропанол	1,37757
н-пропанол	1,39543
н-пропилацетат	1,38438
пиридин	1,50919
1,1,2,2 тетрахлорэтан	1,4942
тетрахлорэтилен	1,505
четырёххлористый углерод	1,46305
толуол	1,49693
1,1,1 трихлорэтан	1,43765
1,1,2 трихлорэтан	1,4711
трихлорэтилен	1,4777
этиленгликоль	1,43188
глицерин	1,4746
метиленгликоль	1,4030
диэтиленгликоль	1,4450
1,2 бутиленгликоль	1,4420
пропиленгликоль	1,4325

соли никеля — зеленый;
соли кобальта — розовый;
кислоты азотная, пикриновая — желтый;
кислоты серная, соляная, щавелевая — цвет
кофейной гущи;
йод — сине/коричневый.

При осмотре мочи также отмечают необыч-
ные цвет и запах, которые наблюдаются при
отравлении следующими препаратами (Kaue S.,
1988):

— красно/коричневый цвет имеет моча при
отравлении производными пиразола, фенотиа-
зина, ферроцероном, рифадином;

— зелено/синий — фенолом, метиленовой
синью;

— желтый — фенацетином, витаминами, про-
изводными нитрофурана, пикриновой кислотой.

Запах фиалок наблюдается при отравлении
скипидаром;

— запах ацетона при отравлении изопропи-
ловым спиртом, ацетоном, у больных диабетом.

После осмотра мочи, с небольшим ее коли-
чеством проводят предварительные пробы (см.
«Цветные тесты»), отрицательный результат ко-

торых позволяет не проводить исследование на
невыявленные предварительными пробами пре-
параты.

Далее, часть доставленной на анализ мочи
подвергают экстракции органическим раство-
рителем при разных значениях pH среды. Дру-
гую часть мочи гидролизуют, нагревая 30 ми-
нут с концентрированной соляной кислотой, и
после охлаждения подщелачивают и экстраги-
руют органическим растворителем (см. «Мето-
ды изолирования ядов из биообъектов»).

Полученные извлечения отдельно испаряют
на часовых стеклах, затем сухие остатки на
стеклах рассматривают визуально и под ми-
кроскопом. Каждый из остатков исследуют ме-
тодом ТСХ, в том числе и в системах, предло-
женных Международным комитетом по систе-
матическому токсикологическому анализу (см.
ниже); выполняют цветные тесты (см. «Цветные
тесты»); спектрофотометрируют (см. «Таблицы
максимумов абсорбции некоторых веществ»).
Щелочное извлечение из прогидролизованной
мочи исследуют на наличие производных
1,4 бензодиазепина, морфина и кодеина.

4.4.1. Системы для тонкослойной хроматографии

Предложены Международным комитетом по
систематическому токсикологическому анализу,
Международной ассоциацией судебных токсикологов.

Для соединений кислого характера. (Сор-
бент — силикагель)

Хлороформ: ацетон = 8 : 2.

Хлороформ: метанол = 9 : 1.

Этилацетат.

Для кислых и нейтральных соединений. (Сор-
бент — силикагель)

Этилацетат: метанол: 25% раствор аммиа-
ка = 80 : 10 : 5.

Для соединений основного характера.

Этилацетат: метанол: 25% раствор аммиа-
ка = 85 : 10 : 5.

9.5. Химик
(Крамаре
1976

При поль
фавитном
учесть, что
ядов из био
ных тестов
соответств

При при
рители беру
нол, если н
используют

Цвет пр
ТСХ и цвет
тах воспри
работать сл

5.1. Ана

5.1.1. О

Извлече
ТСХ си
хлорофо
Проявл
помещают
кристалло

5.1.2. О

Аконит
ми, наход
вые (Асоп
Извлеч
ТСХ с
хлороф
Прояв
оранжево
2) свет

5.1.3.

Извле
ТСХ с
этила
Проя
пятна.

9.5. Химико-токсикологический анализ ряда токсикологически важных веществ (Крамаренко В.Ф., 1982; Еремин С.К., 1989; Швайкова М.Д., 1975; Белова А.В., 1976; Еремин С.К. и др., 1993; Шаршунова М., 1980; Хирц Ж., 1975; Clarke E.G.S., 1971; Kaye S., 1988; Muller K., 1992)

При пользовании кратко изложенными в алфавитном порядке методиками необходимо учесть, что более подробно методы извлечения ядов из биоматериала, проведения ТСХ, цветных тестов и спектрофотометрии изложены в соответствующих разделах.

При приготовлении систем для ТСХ растворители берут в объемных соотношениях. Этанол, если не указано особо, во всех случаях используют 96°, а раствор аммиака — 25%.

Цвет проявленных пятен на пластинах для ТСХ и цвет продуктов реакции в цветных тестах воспринимается индивидуально, поэтому работать следует параллельно с метчиком.

Цветные тесты проводят на белых пластинках, добавляя 1—2 капли реактива к части сухого остатка от кислого или щелочного извлечения. Концентрированные кислоты, которые используют для проведения цветных тестов, должны храниться без доступа влаги в закрытых склянках.

В графе УФ, указанные в им длины волн соответствуют максимумам поглощения препаратов в УФ диапазоне: кисл. — в 0,1 N растворе HCl, щел. — в 0,1 N растворе NaOH

Во всех случаях применения воды используется дистиллированная вода.

5.1. Анализ лекарственных препаратов

5.1.1. Определение адалина

Извлечение: хлороформом при pH 3-11.

ТСХ системы: этилацетат.

хлороформ: гексан = 3 : 1.

Проявлять: в мерной камере (на дно камеры помещают 4 мл 20% раствора HCl, несколько кристаллов $KMnO_4$), пластину подвесить над

реактивами, камеру закрыть, проявлять до появления желтых пятен.

В настоящее время выпускается препарат демалгон, состоящий из адалина и амидопиринна.

5.1.2. Определение аконитина

Аконитин, наряду с другими алкалоидами, находится в растениях семейства Лютиковые (*Aconitum excelsum*).

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5.

хлороформ: метанол = 9 : 1.

Проявление: 1) реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна;

2) свечение в УФ.

Цветные тесты: 1) с каплей конц. H_3PO_4 греют на водяной бане — синее окрашивание;

2) с 1—3 каплями конц. H_2SO_4 и несколькими кристаллами резорцина греют на водяной бане — красное окрашивание;

3) с 1—2 каплями конц. HNO_3 — красно/коричневое окрашивание;

4) смесь конц. H_2SO_4 и конц. HNO_3 — фиолетовое окрашивание.

УФ: кисл. 234; 275 нм.

5.1.3. Определение амидопиринна

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: бензол: этанол = 7 : 3;

этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5.

Проявлять: 5% раствором $FeCl_3$ — синие пятна.

Цветные тесты: 1) с 1 каплей 5% раствора $FeCl_3$ — сине/фиолетовое окрашивание;

2) с 1—2 каплями 10% раствора $AgNO_3$ — голуб. → черн. окрашивание.

УФ: кисл. 257 нм;

щел. 264 нм.

5.1.4. Определение амитриптилина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1.5;
хлороформ: метанол = 9 : 1.

Проявлять: 1) реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна

2) конц. H_2SO_4 в этаноле 1 : 1 — появляются оранжевые пятна.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — оранжевое окрашивание;
2) с 1—2 каплями реактива Марки — оранжевое окрашивание.

УФ: кисл. 239 нм;
щел. 238 нм.

5.1.5. Определение амфетамина

(«Кристалл», «будильник»)

Извлечение: щелочное ($NaOH$), смесью хлороформа с изопропанолом 4 : 1.

ТСХ системы: этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5;

н-гексан: ацетон: аммиак = 80 : 20 : 1.

Проявлять: 0,2% раствором нингидрина в ацетоне, греть пластину 60°C 5 мин — сиренево/синие пятна.

Цветной тест: с 1—2 каплями реактива Марки:

соль — оранж. → красн. → коричн. окрашивание;

основание — оранж. → коричн/оранж. окрашивание;

метамфетамин — желто/зеленое окрашивание.

УФ: кисл. 251, 257, 263 нм.

5.1.6. Определение анальгина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ система: бутанол: этанол: аммиак = 5 : 1 : 1.

Проявлять: 5% раствором $FeCl_3$ — фиолетовые пятна.

УФ: кисл. 258 нм.

5.1.7. Определение ацетилсалициловой кислоты (аспирина)

Предварительные пробы: к 2 мл мочи каплями приливают 5% раствор $FeCl_3$, при наличии аспирина в пробе развивается сине/фиолетовое, окрашивание.

К 2 мл мочи приливают 1 мл реактива Триндера (см. ниже), при наличии аспирина в моче развивается сине/фиолетовое окрашивание.

Извлечение: кислое, хлороформом.

ТСХ система: хлороформ: аммиак: пропанол = 9 : 2 : 9.

Проявлять: 5% раствором $FeCl_3$ — синие пятна.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями 5% раствора $FeCl_3$ — синее окрашивание;

2) с 1—2 каплями реактива Марки греть на водяной бане — малиновое окрашивание.

УФ: кисл. 230, 278 нм.

5.1.7.1. Количественное определение ацетилсалициловой кислоты

К 1 мл плазмы приливают 5 мл реактива Триндера. Центрифугируют 15 минут при 1500 оборотов/мин. Измеряют оптическую плотность супернатанта при длине волны 540 нм против раствора сравнения: 5 мл реактива Триндера и 1 мл воды.

Реактив Триндера: 4,0 г сулемы растворяют при нагревании в 85 мл воды, прибавляют

12 мл 1N раствора HCl и 4,0 г $Fe(NO_3)_3$, объем доводят водой до 100 мл.

Калибровочный график строят по стандартным растворам.

Исходный раствор 20 мг салицилата натрия на 100 мл воды, из него готовят растворы от 0,1 до 1,0 мг/мл.

5.1.8. Определение атропина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5;

—»—»—»—»— = 17 : 2 : 1

метанол: бутанол = 60 : 40;

хлороформ: метанол: аммиак = 80 : 30 : 1.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

УФ: кисл. 252, 258, 264 нм.

5.1.9. Определение азрона

Содержит:

скополамин — 0,0001 г.;

гиосциамин — 0,0004 г.

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5 — для гиосциамин;

хлороформ: метанол = 9 : 1 — для скополамина.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

5.1.10. Определение производных барбитуровой кислоты

Извлечение: кислое, эфиром или хлороформом.

ТСХ система: хлороформ: ацетон = 9 : 1;

бутанол: хлороформ: аммиак = 40 : 70 : 5.

Системы для двумерной хроматографии:

1. бензол: этилацетат = 2 : 1;

2. хлороформ: изопропанол: аммиак = 5 : 5 : 1.

Проявлять: 1) раствор дифенилкарбазона (0,02 г) в 100 мл хлороформа.

2) 2% раствор HgSO_4 — 5,0 г желтой окиси ртути растворить в смеси 100 мл воды и 10 мл конц. H_2SO_4 . Охладить, довести водой до 250 мл.

Пластины опрыскивают реактивом — 1, подсушивают и опрыскивают реактивом — 2. При наличии барбитурата на пластине в мес-

Цветной тест: скополамин с 1 каплей реактива Марки — розовое окрашивание

УФ: скополамин: кисл. 251; 257; 263 нм

Гиосциамин: кисл. 252; 258; 264 нм.

те его локализации появляются сине-сиреневые пятна.

Цветной тест: на фильтровальную бумагу в одну точку наносят 2—3 капли раствора барбитурата в органическом растворителе или кислого извлечения из мочи, подсушивают, затем наслаивают 1—3 капли 1% спиртового раствора $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$, подсушивают и бумагу вносят в пары 25% раствора аммиака — пятно приобретает красно-фиолетовое окрашивание

После обнаружения в моче производных барбитурой кислоты оценивают их количество в крови.

5.1.10.1. Количественное определение производных барбитуровой кислоты спектрофотометрическим методом (А.А.Колдаев. и др., 1983)

В пробирку с притертой пробкой или в делительную воронку помещают:

0,24 мл смеси насыщенного раствора щавелевой кислоты с 50% раствором фосфорновольфрамовой кислоты (1:1); 2,5 г безводного Na_2SO_4 ; 1 мл плазмы и 3 раза экстрагируют хлороформом — 6; 4 и 4 мл.

Хлороформные извлечения объединяют, промывают 4 мл подкисленной воды, центрифугируют.

К промытому извлечению в делительной воронке добавляют 4 мл боратного буфера с $\text{pH} = 13$ и экстрагируют 1 минуту. Затем 3 мл верхнего слоя (боратного извлечения) отделяют и переносят в кювету — толщиной 1 см. Через каждые 5 нм измеряют оптическую плотность раствора в интервале от 200 до 280 нм против контроля (раствор сравнения — боратный буфер с $\text{pH} = 13$). Для барбитала, фенобарбитала, барбитала и этаминала натрия λ_{max} — 253—255 нм. Затем в обе кюветы добавляют каплями конц. HCl до $\text{pH} = 10$ и в том же интервале длин волн (220—280 нм) измеряют оптическую плотность. Максимум поглощения для вышеперечисленных препаратов при $\text{pH} = 10$ лежит в интервале 238—240 нм.

Далее на миллиметровой бумаге чертят график, где по вертикальной оси откладывают ве-

личины оптической плотности (D), а длины волн (λ) на горизонтальной оси, чертят кривую для боратного извлечения с $\text{pH} = 13$ и на том же графике для боратного извлечения с $\text{pH} = 10$. Характерный вид полученных кривых является качественным подтверждением наличия барбитуратов в пробе (См. рис. 50).

Для количественной оценки найденного в крови производного барбитуровой кислоты, находят ΔD — разность между значением оптической плотности боратного извлечения при $\text{pH} 13$ и при $\text{pH} 10$ на длине волны 260 нм, концентрацию рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{\Delta D \cdot A \cdot 1000}{n \cdot B \cdot E_{1\%}^{1\text{см}}} \text{ (мкг/мл)}$$

ΔD — разница между оптическими плотностями при $\text{pH} 13$ и при $\text{pH} 10$ при $\lambda = 260$ нм;

$E_{1\%}^{1\text{см}}$ — удельный коэффициент абсорбции для суммы барбитуратов (см. ниже);

1000 — коэффициент пересчета с единиц, соответствующих удельному коэффициенту абсорбции (%), в мкг/мл;

C — концентрация барбитурата в крови (мкг/мл);

A — общий объем боратного извлечения (мл);

B — объем крови, взятой для анализа (мл);

n — толщина кюветы — 1 см.

5.1.10.1.1. Определение удельного коэффициента абсорбции для суммы барбитуратов по стандартным растворам барбитуратов.

Для приготовления стандартных растворов на аналитических весах отвешивают 0,05 г барбитурата и помещают в мерную колбу объемом

1000 мл, растворяют в 100 мл фосфатного буфера pH 7,4, перемешивают, доводят до метки водой.

В мерные колбы емкостью 50 мл вносят соответственно 4, 6, 8, 10, 15, 20 мл раствора барбитурата, объем доводят до метки боратым буфером pH 13.

Полученные растворы имеют концентрацию 4, 6, 8, 10, 15, 20 мкг/мл соответственно

При длине волны 260 нм находят разницу между значением оптической плотности каждого калибровочного раствора при pH 13 и при pH 10 — ΔD (см. выше), контроль — боратный буфер pH 13.

Рассчитывают коэффициент абсорбции (КА) для каждого калибровочного раствора по формуле:

$$E_{1\text{см}}^{1\%}(n) = \left\{ \frac{\Delta D}{C \cdot l} \right\} \cdot 1000$$

$E_{1\text{см}}^{1\%}(n)$ — коэффициент абсорбции для отдельного калибровочного раствора с концентрацией — n ;

ΔD — разность между значением оптической плотности раствора при pH 13 и при pH 10;

C — концентрация калибровочного раствора барбитурата в мкг/мл;

l — толщина кюветы (см);

1000 — коэффициент пересчета мкг/мл в г/100 мл (%), в соответствии с размерностью удельного коэффициента абсорбции.

Сложив полученные значения коэффициентов абсорбции и разделив полученную сумму на число калибровочных растворов, находим удельный коэффициент абсорбции для данного барбитурата.

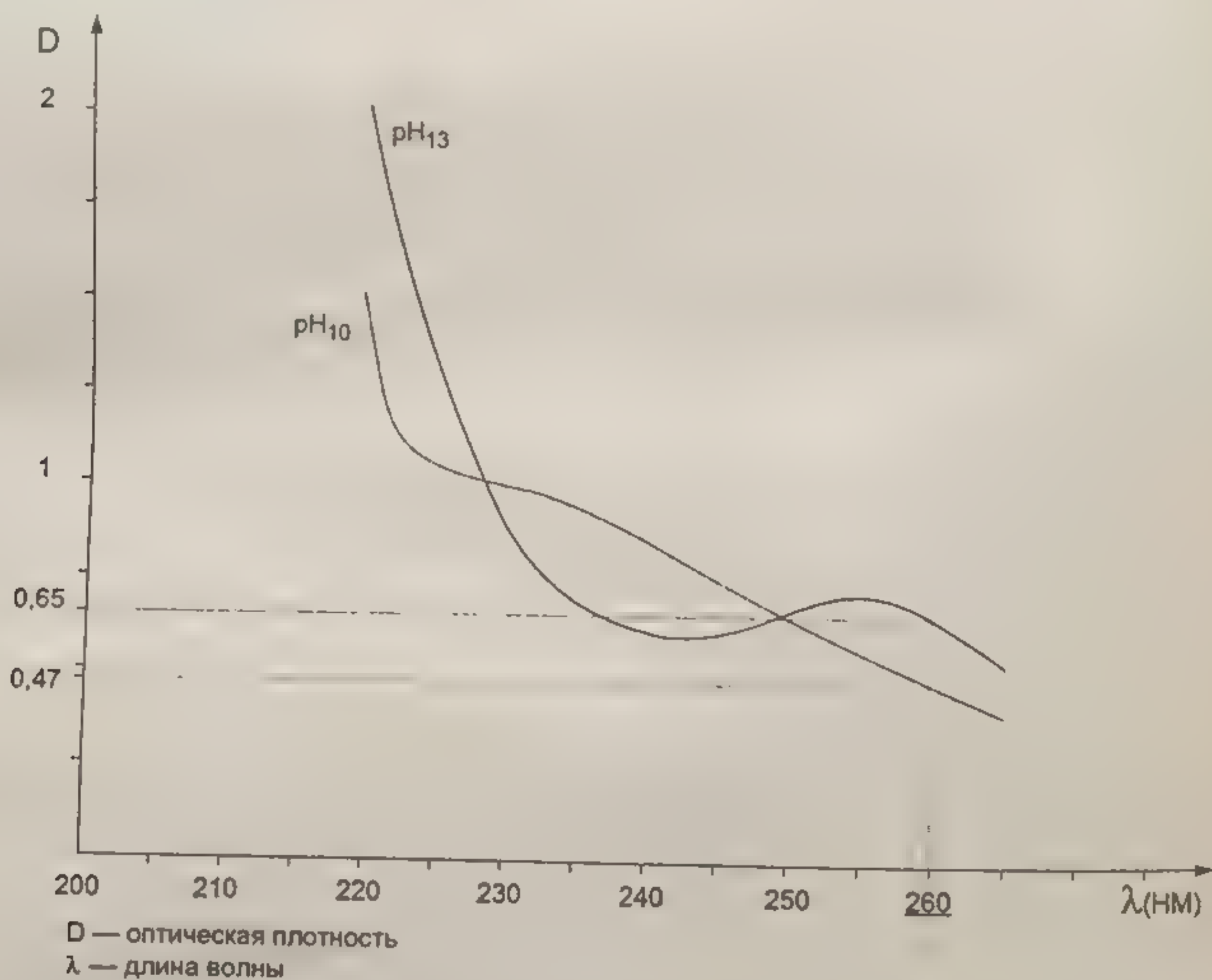


Рис. 50. Количественное определение барбитуратов в крови с использованием удельного коэффициента абсорбции для суммы барбитуратов — $E_{1\text{см}}^{1\%}$

Пример расчета концентрации барбитуратов в крови с использованием удельного коэффициента абсорбции для суммы барбитуратов — $E_{1\text{см}}^{1\%}$ (см. рис. 50).

D при λ 260 нм при pH 13 = 0,65.

D при λ 260 нм при pH 10 = 0,47.

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ для суммы барбитуратов = 260 нм.

$\Delta D = 0,65 - 0,47 = 0,18$.

$$C = \frac{\Delta D \cdot V \cdot 1000}{n \cdot E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l} = \frac{0,18 \cdot 10 \cdot 1000}{2 \cdot 260 \cdot 1} = 3,46 \text{ мг\%}$$

n — объем плазмы крови (в мл).

l — толщина кюветы = 1 см.

V — объем боратного буфера с pH 13 (в мл).

1000 — коэффициент пересчета в мг%.

Далее рассчитывают значение удельного коэффициента абсорбции для суммы барбитуратов, сложив значения удельных коэффициентов

абсорбции, полученные для каждого барбитурата, и разделив эту сумму на количество этих коэффициентов.

5.1.11. Определение производных 1,4 бензодиазепина

Производные 1,4 бензодиазепина целесообразно определять по продуктам их гидролиза — аминбензофенонам.

10 мл мочи или 5 мл крови подкисляют 2 мл концентрированной HCl и кипятят в колбе с обратным холодильником около 15 минут. Гидролизат охлаждают, доводят его pH до 8—10 добавлением 50% раствора NaOH и извлекают эфиром или хлороформом (20 мл). Извлечение упаривают до 0,5 мл и наносят на пластинку для ТСХ.

ТСХ система — бензол (толуол).

Проявляют пластинку, поочередно опрыскивая реактивами:

1% раствором NaNO_2 ;

10% раствором HCl;

0,2 г β -нафтола в 100 мл 1N раствора KOH (реактив должен быть свежеприготовлен). В месте локализации аминбензофенона появляется красно/оранжевое окрашивание

5.1.12. Определение бисептола

(В состав бисептола — 480 мг входят: сульфаметоксазол 400 мг; триметоприм 80 мг.)

Изолирование: щелочное, хлороформом.

ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1,5.

Проявлять: пластину поочередно опрыскивают реактивами: 10% HCl; 5% NaNO_2 ; раство-

ром β -нафтола — 0,2 г в 5% NaOH — оранжевые пятна.

Цветной тест: с 1 каплей концентрированной HNO_3 — малиновое окрашивание.

5.1.13. Определение борной кислоты

Испаряют 50 мл мочи в выпарительной чашке. К остатку прибавляют 2—3 капли концентрированной H_2SO_4 и 1—2 мл этанола. Смесь

поджигают. При наличии борной кислоты или ее производных кайма у пламени окрашивается в зеленый цвет.

5.1.14. Определение бромгексина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1,5.

Проявлять: пластину поочередно опрыскивают: 10% HCl; 5% NaNO_2 ; 0,2 гр β -нафтола в

5% растворе NaOH — оранжевые пятна.

УФ: кисл. 245,310 нм.

5.1.15. Определение бромидов

1. К 2 мл плазмы приливают 8 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ), смесь перемешивают и оставляют на 5 минут, затем смесь фильтруют.

а) К 5 мл фильтрата добавляют 1 мл 0,5% раствора AuCl_3 .

В присутствии бромидов появляется желтое окрашивание. Можно измерить оптическую плотность этого раствора при длине волны 440 нм против контроля — смеси, состоящей из 5 мл 10% раствора ТХУ и 1 мл 0,5% раствора AuCl_3 .

в) К 15 мл мочи прибавляют несколько кристаллов KMnO_4 и 3 капли концентрированной

ной H_2SO_4 . В отверстие пробирки вставляют полоску тест-бумаги, смоченную раствором флюоресцеина в 60% растворе уксусной кислоты. В присутствии бромидов тест-бумага приобретает желто-розовое окрашивание.

с) На листок фильтровальной бумаги наносят 1 каплю плазмы, на это пятно наносят 1 каплю реагента (0,5% раствор AuCl_3 + 20% раствор ТХУ = 1:1). При концентрации бромидов в плазме 25 мг/дл развивается желтое окрашивание; при концентрации бромидов в плазме 50 мг/дл развивается красно/коричневое окрашивание.

5.1.16. Определение бруфена

Извлечение: кислое, хлороформом.

ТСХ-система: хлороформ: метанол = 9 : 1.

Проявлять: реактивом Марки в этаноле 1:1, пластину прогреть — оранжевое окрашивание.

Цветной тест: с 1—2 каплями реактива Марки греть на водяной бане — оранжевое окрашивание.

УФ: щел 265; 273 нм.

5.1.17. Определение бутадiona

Извлечение: кислое, хлороформом.

ТСХ системы: этилацетат;

этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

УФ: кисл. 237 нм;

щел. 264 нм.

5.1.18. Определение вальпроевой кислоты (конвулекса)

Извлечение: кислое, смесью хлороформа с изопропанолом 9 : 1.

ТСХ система: этанол.

Проявлять: 1) 5% раствором $FeCl_3$, пластину прогреть — оранжевое окрашивание;

2) 1% раствором $CuSO_4$ в присутствии $NaHCO_3$.

Цветной тест: с 1—2 каплями 5% раствора $FeCl_3$ греть на водяной бане — оранжевое окрашивание.

5.1.19. Определение вискена

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5 (корданум, вискен, обзидан);

этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5;

бензол: этилацетат: метанол: аммиак = 20 : 110 : 20 : 2 (тразикор, обзидан);

хлороформ: бутанол: аммиак = 70 : 40 : 5 (корданум).

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты:	Конц. H_2SO_4	Конц. HNO_3	Реактив Марки
обзидан	коричн.	син. → зел. → желт.	зелен.
корданум	желтое	желтое	—
вискен	—	—	желт./кор.
тразикор	оранж./красн.	—	фиолет.

УФ: обзидан кисл. 288; 305; 349 нм.

корданум спирт. 244 нм.

вискен кисл. 264; 287 нм.

тразикор кисл. 273 нм.

5.1.20. Определение галазолина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

хлороформ: метанол: ледяная уксусная кислота = 80 : 20 : 3.

Проявлять: реактивом Марки в этаноле 1 : 1 — оранжевое окрашивание.

Цветной тест: с 1—2 каплями реактива Марки — оранжевое окрашивание.

УФ: кисл. 265 нм.

5.1.21. Определение галоперидола

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1,5

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветной тест: с 3 каплями конц. HNO_3 , греть на водяной бане 1 минуту — желтое окра-

шивание. Затем развести смесь каплями воды, подщелочить 40% раствором $NaOH$, образуется оранжево/красное окрашивание.

УФ: кисл. в метаноле 245 нм.

5.1.22. Определение гашиша

Установление факта курения гашиша в смывах с поверхности пальцев рук: руки подозреваемого протирают ватным или марлевым тампоном, смоченным этиловым спиртом. Экстрагируют из тампонов диэтиловым эфиром 2 раза по 10 мл эфира. Эфирное извлечение упаривают в выпарительной чашке и остаток исследуют методом ТСХ.

Системы: толуол;

гексан: диоксан = 9 : 1;

гексан: эфир = 4 : 1.

Проявлять: 0,5% раствором прочного синего Б в 10% растворе карбоната натрия — оранжевое окрашивание.

Следы гашиша на коже сохраняются до 24 ч, если кожа не протиралась одеколоном или спиртом.

5.1.23. Определение героина (диацетилморфина) («Пыль», «смак».)

В организме превращается в морфин (см. ниже).

Проявлять реактивом Драгендорфа — оранжевые пятна.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

5.1.24. Определение гипотиазида

Извлечение: кислое, хлороформом.

ТСХ системы: этилацетат;

хлороформ: ацетон = 4 : 1.

Проявлять раствором HgSO_4 и дифенилкарбазона. (См. барбитураты.)

5.1.25. Определение дигоксина

Извлечение: кислое, хлороформом.

ТСХ системы: этилацетат;

бутанол: ледяная уксусная кислота: вода = 13 : 3 : 4;

этилацетат: метанол: аммиак = 17 : 2 : 1.

Системы для двумерной хроматографии:

1. бутанол: бензол: ледяная уксусная кислота: вода = 1 : 1 : 1 : 2;

2. бутанол: ледяная уксусная кислота: вода = 13 : 3 : 4.

Проявлять: 1) трихлоруксусной кислотой в присутствии натрия нитропруссиды;

2) реактивом FPN, подсушивают и опрыскивают 10% раствором FeCl_3 ;

5.1.26. Определение димедрола

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: н-бутанол: метанол = 4 : 6; метанол;

метанол: аммиак = 100 : 1,5.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

5.1.27. Определение дихлофоса, хлорофоса

Извлечение: кислое, эфиром или хлороформом.

ТСХ система: ацетон.

Проявлять: 1% раствором резорцина в 20% растворе K_2CO_3 — пластину греть — розовое окрашивание.

5.1.28. Определение зоокумарина (варфарина) (300 мг — смертельная доза для детей.)

Эффект не ранее 8—12 часов.

Длительность антикоагулянтного действия 5—7 дней. Максимальный эффект с первого по третий день.

Извлечение: кислое, хлороформом.

ТСХ системы: этилацетат;

хлороформ: ацетон 4 : 1.

хлороформ: метанол = 9 : 1.

Цветной тест: с 1—2 каплями конц. HNO_3 — желтое, переходит в светло/зеленое окрашивание.

УФ: кисл. 279 нм;

щел. 299 нм.

Цветной тест: с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 и несколькими кристаллами NaNO_2 — сине/зеленое окрашивание.

УФ: кисл. 272; 318. нм;

щел. 274 ; 324. нм.

3) раствором: 5,0 г пикриновой кислоты в 95 мл 10% раствора NaOH .

Цветные тесты: 1) К остатку в чашке приливают 2 мл смеси: 60 мл ледяной уксусной кислоты; 5 мл конц. H_2SO_4 ; 1 мл 10% раствора FeCl_3 — зелено/голубое окрашивание в присутствии дигоксина. (При необходимости подогревают на водяной бане.)

2) К остатку приливают реактив: 0,3 г ванилина в 100 мл конц. HCl , легко подогревают — оливково/зеленое окрашивание.

УФ: кисл. 230; 320; 390; 490 нм;

нейтр. 220 нм.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — желтое окрашивание, если сюда же прилить несколько капель конц. HNO_3 , развивается розовое окрашивание;

2) с 1—2 каплями реактива Марки — желтое окрашивание.

УФ: кисл. 252; 257 нм.

Цветной тест: к 1 мл мочи приливают 0,5 мл 1% раствора резорцина в растворе NaOH (рН 9-11), смесь прогревают на пламени спиртовки. При наличии хлорофоса в пробе смесь приобретает розовое окрашивание.

Проявлять: 1) диазотированной сульфаниловой кислотой, подсушить и опрыскать 3N HCl ;

2) пластину обработать парами 25% раствора аммиака, — наблюдать в УФ голубое свечение.

Цветной тест: с несколькими кристаллами NaNO_2 и 1—2 каплями конц. H_2SO_4 красно-оранжевое окрашивание.

УФ: кисл. 270; 280, 303 нм.

5.1.29. Определение зопиклона (имована)

Извлечение: нейтральное, хлороформом.

ТСХ системы: 0,1 N раствор HCl: ацетон = 1 : 1;

уксусная кислота: ацетон = 1 : 1.

Пластина на фольге.

Проявлять: раствором 2,4 динитрофенилгидразина — 150 мг в 22 мл конц. HCl, пластину прогреть до появления желтых пятен. На пятно нанести 1 каплю 10% раствора NaOH — коричнево-окрашивание.

УФ: кисл. 305 нм.

5.1.30. Определение изоптина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

хлороформ: этанол = 9 : 1.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями реактива Марки — желто/зеленое окрашивание (изоптин);

2) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 желт. → сине/фиолетовое окрашивание (изоптин);

3) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — оранжевое окрашивание (нифедипин).

УФ: изоптин кисл. 278 нм;

нифедипин кисл. 238; 338 нм.

5.1.31. Определение индометацина

Извлечение: кислое, хлороформом.

ТСХ система: хлороформ: этанол = 9 : 1.

Проявлять реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — оранжевое окрашивание.

2) с реактивом Марки — оранжевое окрашивание.

УФ: кисл. 318 нм;

щел. 230; 279 нм.

5.1.32. Определение йода, йодидов

10 мл мочи помещают в делительную воронку, приливают 5 мл хлороформа, 1 мл разведенной H_2SO_4 и 1 мл 10% раствора $NaNO_2$. Смесь взбалтывают.

При наличии йода или йодидов хлороформенный слой окрашивается в розовый цвет.

5.1.33. Определение калия бихромата ($K_2Cr_2O_7$)

Метгемоглобинообразователь.

Трехвалентные соединения хрома малотоксичны, т.к. плохо растворимы в воде и плохо абсорбируются.

К 30 мл мочи в делительной воронке приливают: 0,5 мл разв. HCl 6 мл. эфира 5 мл пергидроля, смесь взбалтывают. При наличии в моче бихромата калия эфирный слой окрашивается в синий цвет.

5.1.34. Определение камфоры

Извлечение: нейтральное, хлороформом или н-гексаном.

ТСХ система: бензол.

Проявлять: УФ.

Цветной тест: с 1—2 каплями ванилин/серной кислоты, через 5 минут — пурпурное окрашивание.

УФ: в метаноле 289 нм.

5.1.35. Определение карбофоса

Извлечение: н-гексаном, хлороформом.

ТСХ системы: ацетон.

н-гексан: хлороформ = 1 : 2.

Проявлять: растворы хлористого палладия — желтые пятна.

Цветные тесты: с 1—2 каплями реактива Марки — оранжевое окрашивание.

5.1.36. Определение клофелина

Форма выпуска: таблетки 0,000075 г; 0,00015 г; глазные капли 1,5 мл — 0,5%; 0,25%; 0,125%.

В дозе менее 0,1 мг токсичен для детей.

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

этилацетат: метанол: аммиак = 17 : 2 : 1; хлороформ: метанол: ледяная уксусная кислота = 80 : 20 : 3;

в системе хлороформ: метанол: ледяная уксусная кислота = 80 : 20 : 3 может быть разделен с атропином и церукалом.

Системы: для двумерной хроматографии

1. этилацетат: метанол: аммиак = 17 : 2 : 1;
2. бутанол: 10% раствор лимонной кислоты: метанол = 4 : 2 : 1;

1. циклогексан: диэтиламин: толуол = 15 : 2 : 3;
2. ацетонитрил: хлороформ: этилацетат: аммиак = 8 : 6 : 5 : 1;

5.1.37. Определение кодеина

Извлечение: 1) щелочное, хлороформом;

2) 10 мл мочи гидролизуют с 1 мл конц. HCl на водяной бане в течение 30 минут. Гидролизат нейтрализуют 50% раствором гидроокиси натрия, 10% раствором аммиака до pH 8-9. Экстрагируют 2 раза 25 мл хлороформа. Отделяют органический слой, объединяют оба извлечения для дальнейшего исследования.

ТСХ системы: этанол: толуол: ацетон: аммиак = 7 : 45 : 45 : 3;

этилацетат: метанол: аммиак = 17 : 2 : 1.

Пятна антидотов — налоксона и налорфина на пластине для ТСХ при хроматографировании в этих системах располагаются выше пятен морфина и кодеина.

Системы для двумерной хроматографии:

5.1.38. Определение кокаина

«КРЭК», «СНЕГ».

Извлечение: щелочное, смесью: хлороформ: изопропанол = 3 : 1.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1.5;

хлороформ: метанол = 9 : 1.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветной тест: с 1—2 каплями реактива Марки греть на водяной бане — красное окрашивание.

5.1.39. Определение кониина

Кониин наряду с другими алкалоидами содержится в растении семейства Зонтичные.

Conium maculatum — болиголов пятнистый.

Извлечение: щелочное, хлороформом.

5.1.40. Определение корданума

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1.5 (корданум, вискен, обзидан);

этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5;

1. бутанол: бензол: ледяная уксусная кислота: вода = 1 : 1 : 1 : 2;

2. метанол: аммиак = 100 : 1.5.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

УФ: кисл. 271; 278 нм.

1. толуол: ацетон: этанол: аммиак = 45 : 45 : 7.5 : 7.5;

2. этилацетат: этанол: аммиак = 90 : 10 : 5.

Проявлять: 1) смесью реактив Марки: этанол = 1 : 1 — сине/фиолетовые пятна;

2) реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. H₂SO₄ греть на водяной бане — красное окрашивание (кодеин);

2) с 1—2 каплями реактива Марки — фиолетовое окрашивание (морфин, кодеин);

3) с 1—2 каплями 5% раствора FeCl₃ — синее окрашивание (морфин)

УФ: кисл. 285 нм, щел. 298 нм — морфин;

кисл. 285 нм — кодеин.

УФ: кисл. 233; 275 нм

Основной метаболит кокаина — бензоилэкогонин.

Извлечение: нейтральное, смесью: хлороформ: изопропанол = 3 : 1.

ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1.5.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

УФ: кисл. 234; 275 нм.

ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1.5.

Проявлять: реактив Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

УФ: кисл. 266 нм;

щел. 262, 268 нм.

бензол: этилацетат: метанол: аммиак = 20 : 10 : 20 : 2 (тразикор, обзидан);

хлороформ: бутанол: аммиак = 70 : 40 : 5 (корданум)

Цветные тесты:	Конц. H ₂ SO ₄	Конц. HNO ₃	Реактив Марки
обзидан	коричн.	снл → зел. → желт	зелен
корданум	—	желтое	—
вискен	—	—	желт./коричн.
тразикор	оранж./красн	—	фиолет.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.
УФ: обзидан кисл. 288; 305; 349 нм.

5.1.41. Определение кофеина

Извлечение: кислое, щелочное, хлороформом.

ТСХ (пластинки на фольге).

Системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

хлороформ: метанол = 9 : 1;

этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5.

Проявлять: 1. просушенную пластину опрыскивают 10% раствором хлорамина в соляной

корданум спирт. 244 нм;
вискен кисл. 264; 287 нм;
тразикор кисл. 273 нм.

кислоте, подсушивают и вносят в пары 25% раствора аммиака — малиновые пятна в зоне локализации алкалоида — мурексидная проба (вар. 2);

2. пластину опрыскивают реактивом: 0,1 N раствором йода, а через несколько минут смесью: 25% раствор HCl и этанол 96% 1 : 1.

УФ: кисл. 273 нм.

5.1.42. Определение крысида

(Альфа-нафтилмочевина.)

Извлечение: нейтральное, хлороформом.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями реактива Марки — зеленое окрашивание;

2) с 1—2 каплями конц. HNO₃ — красное окрашивание.

Препарат растворяют в хлороформе, добавляют несколько капель бромной воды, смесь

взбалтывают в течение 30 сек; прибавляют 10% раствор NaOH.

Хлороформенный слой окрашивается в синий, сине/фиолетовый цвет. (Приготовление бромной воды: растворяют 10,0 г NaBr в 10 мл воды и добавляют 20 мл. 6 N раствора. HCl.)

5.1.43. Определение курантила

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5;

метанол: аммиак = 100 : 1,5.

Проявлять: 1) реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна;

2) свечение в УФ.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. H₂SO₄ — желто/оранжевое окрашивание;

2) с 1—2 каплями конц. HNO₃ — фиолетовое окрашивание;

3) с 1—2 каплями реактива Марки (греть на водяной бане) — розовое окрашивание.

УФ: кисл 237; 283; 398 нм.

5.1.44. Определение лазикса

Извлечение: кислое, хлороформом.

ТСХ система: хлороформ: метанол = 9 : 1.

Проявлять: 1) смесью: H₂SO₄ : этанол = 1 : 1 — желто-зеленое окрашивание;

2) реактивом FPN серо-голубое окрашивание после нагревания.

Цветной тест: с 1—2 каплями конц. H₂SO₄ — желто/зеленое окрашивание.

УФ: кисл. 235; 274; 342 нм;

щел. 271; 333 нм.

5.1.45. Определение лепонекса

Изолирование: щелочное, хлороформом.

ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1,5.

Проявлять в хлорной камере (поместить пластину над смесью: 4 мл 20% раствора HCl с несколькими кристаллами KMnO₄) — оранжевые пятна.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями реактива Марки — желтое окрашивание;

2) с 1—2 каплями конц. HNO₃ через 3 минуты — оранжево/красное окрашивание.

УФ: кисл.: 245; 297 нм.

5.1.46. Определение лидокаина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: ацетон;

метанол: аммиак = 100 : 1,5.

Проявлять реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

УФ: кисл. 263; 272 нм.

5.1.47. Определение Л. С. Д.

(Диэтилаид лизергиновой кислоты.)

Извлечение: щелочное, смесью: метанол: хлороформ = 1 : 1.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

хлороформ: метанол = 1 : 1;

ацетон.

Проявлять: смесью: 1,0 г парадиметиланинобензальдегида в 100 г этанола с 10 мл конц. HCl — сине/сиреневые пятна (при необходимости пластину прогреть).

5.1.48. Определение мелипрамина

Предварительная проба: к 1 мл мочи приливают 1 мл реактива Форреста; в присутствии мелипрамина моча окрасится в синий цвет.

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

бензол: диоксан: аммиак = 60 : 35 : 5.

5.1.49. Определение ментола

Извлечение: нейтральное эфиром или хлороформом.

ТСХ система: бензол.

Проявлять: смесью: HNO₃: ледяная уксусная кислота = 1 : 3.

5.1.50. Определение метадона

Извлечение: щелочное (NaOH), хлороформом.

ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1,5.

Проявлять: 1) реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна;

2) смесью: 2% раствор AgNO₃: 10% раствор аммиака = 3 : 1.

5.1.51. Определение морфина

Извлечение: 1) щелочное, хлороформом;

2) 10 мл мочи гидролизовать с 1 мл конц. HCl на водяной бане в течение 30 минут. Нейтрализовать 50% раствором гидроокиси натрия. Довести до pH 8—9, добавляя 10% раствор аммиака. Экстрагировать 2 раза 25 мл хлороформа. Отделить органический слой, объединить оба извлечения для дальнейшего исследования.

ТСХ системы: этанол: толуол: ацетон: аммиак = 7 : 45 : 45 : 3;

этилацетат: метанол: аммиак = 17 : 2 : 1.

Пятна антидотов — налоксона и налорфина на пластине для ТСХ при хроматографировании в этих системах располагаются выше пятен морфина и кодеина.

Системы для двумерной хроматографии:

5.1.52. Определение метронидазола

Изолирование: кислое, хлороформом.

ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1,5.

Проявлять: 20% раствором КОН в метаноле (прогреть пластину).

Цветной тест: с 1—2 каплями реактива Марки — коричневое окрашивание.

Проявлять: 1) реактивом Форреста — синие пятна;

2) реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветной тест: с 1—2 каплями конц. HNO₃ — синее окрашивание.

УФ: кисл. 251 нм;

щел. 252 нм.

Цветные тесты: с 1—2 каплями ванилин/серной кислоты — желто/оранжевое окрашивание, при добавлении к смеси воды развивается фиолетовое окрашивание.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. HNO₃ греть на водяной бане — оранжево/зеленое окрашивание;

2) с 1—2 каплями реактива Марки (греть на водяной бане) — розовое окрашивание.

УФ: кисл. 253, 259, 264, 292 нм.

1. толуол: ацетон: этанол: аммиак = 45 : 45 : 7,5 : 7,5;

2. этилацетат: этанол: аммиак = 90 : 10 : 5.

Проявление: 1) смесью реактива Марки: этанол = 1 : 1 — сине/фиолетовые пятна;

2) реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. H₂SO₄ греть на водяной бане — красное окрашивание (кодеин);

2) с 1—2 каплями реактива Марки — фиолетовое окрашивание (морфин, кодеин);

3) с 1—2 каплями 5% раствора FeCl₃ синее окрашивание (морфин).

УФ: кисл. 285 нм, щел. 298 нм — морфин.

кисл. 285 нм — кодеин.

УФ: кисл. 277 нм;

щел. 319 нм.

5.1.53. Определение мышьяка

Соединения трехвалентного мышьяка токсичны.

Соединения пятивалентного мышьяка малотоксичны.

К 50 мл суточной мочи в сосуде прибавляют: 20 мл конц. H_2SO_4 ; 1 мл 10% раствора $SnCl_2$ в конц. H_2SO_4 ; 5,0 г купрированного цинка.

В горлышко сосуда вставляют тампон с ватой, предварительно пропитанной раствором ацетата свинца и высушенной. Поверх этого тампона сосуд закрывают фильтровальной бумагой, смоченной раствором $HgCl_2$. Через 60 минут бумагу снимают и проявляют в 3% растворе KJ до образования красного окрашивания. Затем бумагу помещают в насыщенный раствор KJ до обесцвечивания (1—2 минут).

5.1.54. Определение нафтизина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5; хлороформ: метанол: ледяная уксусная кислота = 80 : 20 : 3.

5.1.55. Определение никотина

У курильщика каждые 10 мл мочи содержат 0,001—0,01 мг никотина.

Одна пачка сигарет содержит 300 мг никотина.

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5; хлороформ: метанол = 9 : 1.

5.1.56. Определение нитроглицерина

Извлечение: нейтральное, эфиром или хлороформом.

ТСХ система: этилацетат.

Проявлять: 5% раствором дифениламина в метаноле и поместить под УФ лампой — желтое свечение.

5.1.57. Определение нифедипина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5; хлороформ: этанол = 9 : 1.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями реактива Марки — желто/зеленое окрашивание — изоптин;

5.1.58. Определение нитритов

К 2 мл мочи приливают 1 мл реактива Грисса, при наличии нитритов в моче смесь окрашивается в малиновый цвет.

Оставшееся на бумаге темное пятно свидетельствует о наличии в пробе мышьяка.

Реактивы:

1) купрированный цинк получают, помещая гранулы цинка на 3 минуты в 0,05% раствор $CuSO_4$, затем вынимают, промывают водой и высушивают;

2) 5% раствором $HgCl_2$ в спирте смачивают фильтровальную бумагу, которую затем высушивают при комнатной температуре;

3) вата, пропитанная ацетатом свинца: к 10 г основного ацетата свинца прибавляют 100 мл воды, затем по каплям уксусную кислоту до получения прозрачного раствора. Вату смачивают полученным раствором, затем высушивают на воздухе, хранят в закрытой склянке.

Проявлять смесью: реактив Марки: этанол = 1 : 1.

Цветной тест: с 1—2 каплями реактива Марки — серо/зеленое окрашивание.

УФ: кисл.: 271; 281; 288; 291 нм.

Проявление: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты: с 1 мл смеси (конц. HCl с несколькими кристаллами ванилина) греют на водяной бане — розовое окрашивание.

УФ: в метаноле 263 нм.

Цветной тест: с 0,5 мл 1% раствора резорцина и 10 каплями конц. H_2SO_4 греют на водяной бане — розовое окрашивание, смесь подщелачивают 10% NH_4OH — красная флуоресценция.

2) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — желт. → сине/фиолетовое окрашивание — изоптин;

3) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — оранжевое окрашивание — нифедипин.

УФ: нифедипин кисл. 238; 338 нм; изоптин кисл. 278 нм.

Реактив Грисса состоит из двух растворов: — раствор А — 1% раствор сульфаниловой кислоты в 30% растворе уксусной кислоты;

— раствор
мина в 30% р

5.1.59. Опр
Извлечени
ТСХ систе
ацетон.

5.1.60. Опр
Извлечени
ТСХ систе
этилацета
Проявлят
оранжево/ко

5.1.61. Опр
Извлечени
ТСХ сист
(корданум, в
этилацета
бензол: э
10 : 20 : 2 (т

Цветные тест
обзидан
корданум
вискен
тразикор

УФ: обзи
корданум

5.1.62. О
Извлече
ТСХ сис
Проявля
жево/корич

5.1.63. О
Извлече
ТСХ сис
Проявля
пятна.

5.1.64. О
Извлече
ТСХ сис
метанол
хлороф
Проявл
оранжево

— раствор Б — 1,1% раствор а-нафтиламина в 30% растворе уксусной кислоты.

Перед употреблением смешивают растворы А и Б в равных объемах.

5.1.59. Определение новокаина

Извлечение: щелочное, хлороформом.
ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5; ацетон.

Проявлять: поочередно опрыскивают: 10% раствором HCl; 5% раствором NaNO₂.
0,2 г β-нафтола в 5% растворе NaOH.
УФ: кисл. 279; 296 нм.

5.1.60. Определение но-шпы

Извлечение: щелочное, хлороформом.
ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5; этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5.
Проявлять: 1) реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна;

2) свечение в УФ.
Цветной тест: с 1—2 каплями реактива Марки — розово/фиолетовое окрашивание.
УФ: кисл. 240; 300 нм.

5.1.61. Определение обзидана

Извлечение: щелочное, хлороформом.
ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5 (корданум, вискен, обзидан);
этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5;
бензол: этилацетат: метанол: аммиак = 20 : 10 : 20 : 2 (тразикор, обзидан);

хлороформ: бутанол: аммиак = 70 : 40 : 5 (корданум).
Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты	Конц. H ₂ SO ₄	Конц. HNO ₃	Реактив Марки
обзидан	коричн.	син. → зел. → желт.	зелен.
корданум	—	желт.	—
вискен	—	—	желто-корич.
тразикор	оранж./красн.	—	фиолет.

УФ: обзидан кисл. 288; 305; 349 нм;
корданум спирт 244 нм;

вискен кисл. 264; 287 нм;
тразикор кисл. 273 нм.

5.1.62. Определение орапа

Извлечение: щелочное, хлороформом.
ТСХ система: хлороформ: метанол = 9 : 1.
Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветной тест: с 1—2 каплями реактива Марки — фиолетовое окрашивание.
УФ: кисл. 273; 280 нм.

5.1.63. Определение парацетамола

Извлечение: кислое, хлороформом.
ТСХ система: хлороформ: этанол = 99 : 1.
Проявлять: 5% раствором FeCl₃ — синие пятна.

УФ: метанол 249 нм;
кисл. 243 нм;
шел. 249 нм.

5.1.64. Определение перитола

Извлечение: щелочное, хлороформом.
ТСХ системы: метанол;
метанол: аммиак = 100 : 1,5;
хлороформ: метанол = 9 : 1.
Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями реактива Марки — серо/зеленое окрашивание;
2) с 1—2 каплями конц. H₂SO₄ — фиолетовое окрашивание.
УФ: кисл. 286 нм.

5.1.65. Определение пипольфена

Производное фенотиазина.

Предварительная проба: к 1 мл мочи приливают 1 мл реактива FPN, в присутствии пипольфена моча приобретает фиолетовую окраску.

Извлечение: щелочное, хлороформом, эфиром.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5;

метанол: бутанол = 6 : 4.

Проявлять: реактивом FPN фиолетовые пятна.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — фиолетовое окрашивание;

2) с 1—2 каплями реактива Марки — фиолетовое окрашивание.

УФ: кисл. 249, 298 нм.

5.1.66. Определение пирацетама

Изолирование: нейтральное, смесью хлороформ: этанол = 1 : 1.

ТСХ система: толуол: ацетон: этанол: аммиак = 45 : 45 : 7 : 3.

Проявлять: 1) 0,2% раствором нингидрина в ацетоне (прогреть при $t^{\circ} 60^{\circ}C$ 5 минут) — сине/сиреневые пятна.

2) Реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

5.1.67. Определение понстела (мефенамовая кислота)

Извлечение: кислое, хлороформом.

ТСХ системы: этилацетат;

хлороформ: ацетон = 4 : 1.

Проявлять смесью: конц. азотная кислота: этанол = 1 : 1.

Цветные тесты: с 1—2 каплями конц. HNO_3 — сине/зеленое окрашивание.

УФ: щел. 285 нм;

кисл. метанольный 279, 350 нм.

5.1.68. Определение некоторых противодиабетических средств

Глибенкламид, бутамид, хлорпропамид, цикламид, букарбан.

Извлечение: кислое, хлороформом.

ТСХ система: этанол: вода: аммиак = 24 : 4 : 1,5;

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветной тест: глибенкламид — конц. H_2SO_4 и несколько кристаллов $NaNO_2$ — оранжевое окрашивание.

УФ: спирт. букарбан 270 нм;

спирт. бутамид 227 нм;

спирт. глибенкламид 229 нм;

спирт. хлорпропамид 228 нм;

спирт. цикламид 229 нм.

5.1.69. Определение псилоцибина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ система: этилацетат: метанол: аммиак = 17 : 2 : 1.

Проявлять: 1) реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна;

2) реактивом: 2 г парадиметиламинобензальдегида в смеси 90 мл конц. HCl и 10 мл этанола — сине/фиолетовые пятна.

Цветной тест: с 1—2 каплями реактива Марки — оранжевое окрашивание.

Метка: 1 г свежих грибов (0,1 г сухих) настаивают в 5 мл метанола в течение 10 дней.

УФ: кисл. 268 нм;

щел. 269; 282; 292 нм.

5.1.70. Определение резерпина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

хлороформ: метанол = 9 : 1.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты: 1) с 1 мл конц. HCl и несколькими кристаллами ванилина греют на водяной бане — слабо-фиолетовое окрашивание;

2) с 1—2 каплями реактива Марки — серо/зеленое окрашивание.

УФ: этанол 267; 295 нм.

5.1.71. Определение ртути

К 50 мл суточной мочи в высоком термостойком стакане добавляют: 1 мл конц. H_2SO_4 ; 2 мл конц. HNO_3 . Осторожно, постепенно прибавляют 5 мл 5% раствора $KMnO_4$. После охлаждения к смеси, перелитой в делительную воронку,

прибавляют 3 мл раствора гидроксиламина, 5 мл хлороформа и 5 мл разбавленного в два раза раствора дитизона в хлороформе, pH смеси — 1—2. После экстракции отделяют органический слой, который при наличии

в образце ртути окрашен в желтый цвет. Деструктат экстрагируют смесью 5 мл хлороформа и 5 мл раствора дитизона до исчезновения желтого окрашивания у хлороформного слоя в делительной воронке.

Все полученные хлороформные извлечения объединяют и в делительной воронке взбалтывают с 9N раствором NH_4OH (извлекают несвязанный дитизон), аммиачную фазу отделяют и не исследуют. Можно измерить оптическую плотность окрашенного в желтый цвет хлороформного извлечения и по калибровочному графику определить концентрацию ртути в хлороформном извлечении. Перед спектрофотометрированием измеряют объем органической фазы и определяют ее оптическую плотность при λ 485 нм. Контроль — хлороформ. Расчет количества ртути в моче производят по формуле:

$$C = \frac{C_r \cdot V \cdot 1000}{n} \text{ мкг/л}$$

C_r — концентрация, найденная по графику, рис. 51;

V — объем хлороформного извлечения;

n — объем мочи;

1000 — для пересчета на литр мочи.

Приготовление стандартных растворов для построения калибровочного графика.

В 100 мл 0,25 N раствора HCl растворяют 0,1354 г HgCl_2 или 0,1668 г $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; чтобы получить основной раствор с концентрацией 1 мг/мл.

1 мл основного раствора в мерной колбе разводят водой до 100 мл.

Из этого раствора готовят стандарты с содержанием ртути 6, 8, 12, 25 мкг в 25 мл.

Стандартные растворы извлекают в тех же условиях, что и деструктат.

Измеряют оптическую плотность при λ 485 нм, контроль — хлороформ.

Строят калибровочный график зависимости оптической плотности D от количества ртути (мкг) (см. рис. 51).

Приготовление реактивов.

1. 50,0 г гидроксилamina солянокислого растворяют в 50 мл воды.

2. 25,0 мг дитизона растворяют в 1 л хлороформа. Перед использованием этот раствор разводят хлороформом в два раза.

3. 9N раствор NH_4OH : 100 мл 25% раствора NH_4OH растворяют в 60 мл воды.

4. 0,25N раствор HCl готовят: 21 мл HCl (плотность 1,19) разбавляют водой до 1 литра.

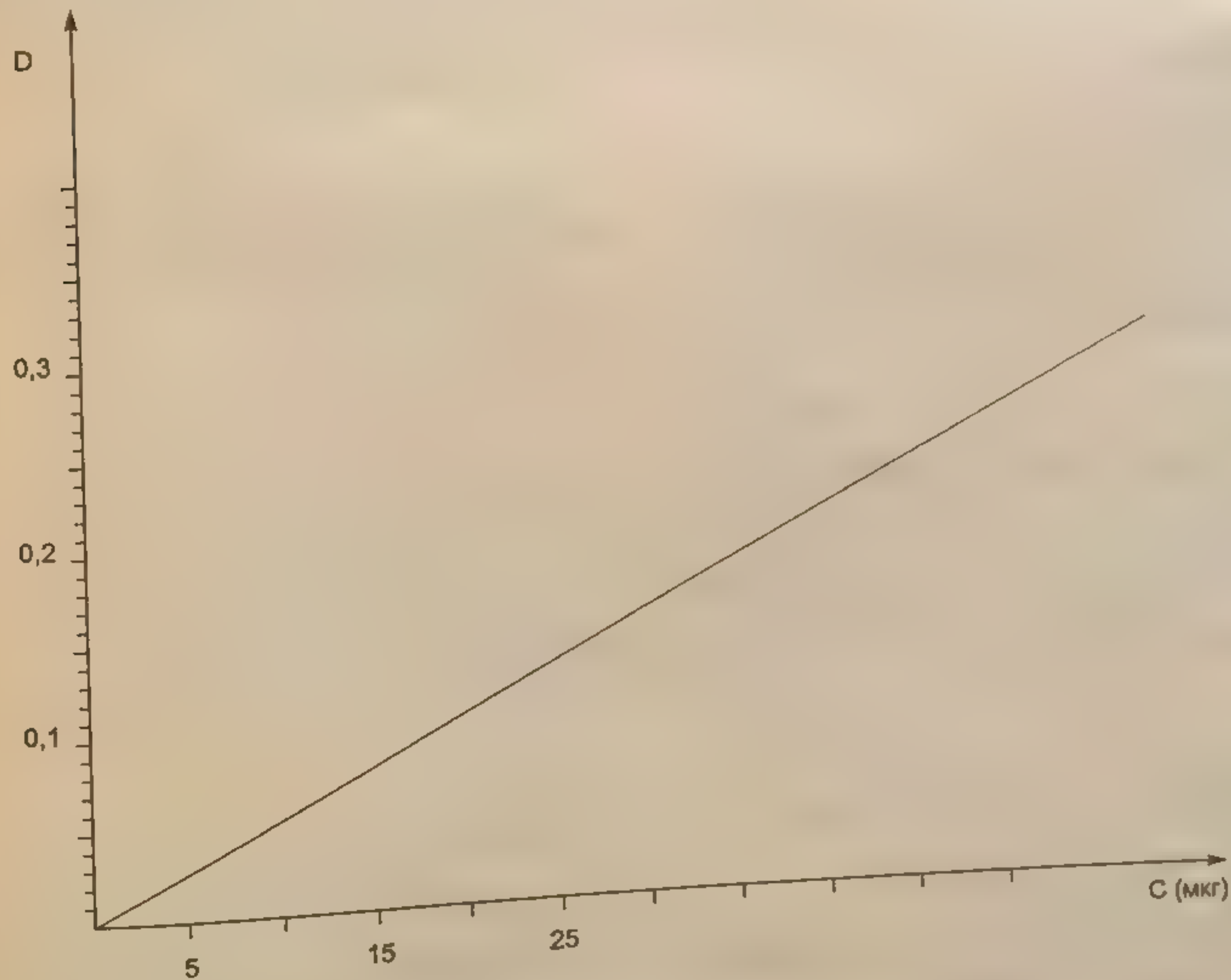


Рис. 51. Калибровочный график для определения ртути в моче. Нормальный уровень в моче менее 50 мкг/л.

5.1.72. Определение сермиона

Извлечение: щелочное, хлороформом.
ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1,5.
Проявлять смесью: конц. H_2SO_4 : этанол = 1 : 1.
Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — фиолетовое окрашивание;

5.1.73. Определение стрихнина

Извлечение: щелочное, хлороформом.
ТСХ системы: хлороформ: метанол = 80 : 20; 60 : 20;
метанол: аммиак = 100 : 1,5.
Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

5.1.74. Определение сульфаниламидов

Изолирование: кислое, хлороформом.
ТСХ системы: хлороформ: метанол = 80 : 15; циклогексан: ацетон: ледяная уксусная кислота = 4 : 5 : 1.
Проявлять: пластину поочередно опрыскивать реактивами: 10% раствором HCl , 5% раствором

5.1.75. Определение супрастина

Извлечение: щелочное, хлороформом.
ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5; циклогексан: толуол: диэтиламин = 75 : 15 : 10.
Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

5.1.76. Определение тавегила

Извлечение: щелочное, хлороформом.
ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5; циклогексан: толуол: диэтиламин = 75 : 15 : 10.
Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

5.1.77. Определение таллия

В делительную воронку помешают 1 мл мочи, туда же приливают: 2 капли конц. HCl и 5 капель бромной воды; через 5 минут к этой смеси приливают: 5 капель 20% раствора сульфосалициловой кислоты в 6N растворе HCl ; 0,5 мл бензола и 5 капель 0,1% водного раствора метилового фиолетового.

5.1.78. Определение теофиллина

Изолирование: щелочное или кислое хлороформом.
ТСХ пластинки на фольге.
Системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5.
Пластину просушить под вентилятором до исчезновения запаха аммиака.

2) с 1—2 каплями реактива Марки — серо/голубое окрашивание;

3) с 1—2 каплями конц. HNO_3 — желто/оранжевое, розовое окрашивание;

4) с реактивом FPN — розовое окрашивание

Цветные тесты: с 1—2 каплями смеси: конц. H_2SO_4 и несколько кристаллов $K_2Cr_2O_7$, растирают сухой остаток в чашке стеклянной палочкой — по стенкам стекают струйки фиолетового цвета.

УФ: кисл. 254 нм;
щел. 255; 278. нм;

$NaNO_2$, раствором β -нафтола (0,2 г в 4 мл 10% $NaOH$, вода до 10 мл) — оранжевые пятна.

Тест с газетной бумагой: на кусочек газетной бумаги нанести 1 каплю мочи, сверху нанести 1 каплю 10% раствора HCl — оранжевое окрашивание.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями 0,5% раствора хлората калия в конц. H_2SO_4 , розовое окрашивание;

2) с 1% раствором перйодата натрия в конц. H_2SO_4 — малиновое окрашивание.

УФ: кисл. 239; 315 нм;
щел. 248; 313 нм.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями реактива Марки — желтое окрашивание.

2) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — желтое окрашивание.

УФ: кисл 257 нм.

Смесь взбалтывают. В присутствии таллия бензольный слой окрашивается в зелено/голубой цвет. Чувствительность реакции 1 мкг/мл.

Приготовление бромной воды.

Растворяют 10,0 г $NaBr$ в 10 мл воды и прибавляют 20 мл 6N HCl .

Полученный раствор соответствует 2,5 мл жидкого брома.

Проявлять: в хлорной камере: 4 мл 20% раствора HCl , несколько кристаллов $KMnO_4$ поместить на дно камеры, пластину подвесить над реактивами, камеру закрыть на 15 минут.

Вынутую из камеры пластину хорошо прогреть над закрытой плиткой, до устранения запаха хлора. Внести в пары 25% раствора аммиака.

Пятна али
малиновую о

5.1.79. Оп

Извлечени
ТСХ сист
(корданум, в
этилацета
бензол: эт
10 : 20 : 2 (тр

Цветные тесты

обзидан
корданум
вискен
тразикор

УФ: обзид
корданум

5.1.80. Оп

Изолиров
ТСХ сист
ак = 85 : 10

5.1.81. Оп

Предвар
вают 1 мл р
тубазида в м
окрашивани
Изолиров
ТСХ сист
Проявлят
надата аммо

5.1.82. Оп

Извлечен
ТСХ сист
Проявлят
жево/коричн

5.1.83. Оп

Извлечен
ТСХ сист
циклогекс
Проявлят
жево-коричн
Цветные
твора хлора
окрашивани

5.1.84. О

Предвар
вают 1 мл р
ется окраш

Пятна алкалоида на пластине приобретают малиновую окраску — мурексидная проба.

УФ: кисл. 270 нм. щел. 275 нм.

5.1.79. Определение тразикора

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5 (корданум, вискен, обзидан);

этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5;

бензол: этилацетат: метанол: аммиак = 20 : 10 : 20 : 2 (тразикор, обзидан);

хлороформ: бутанол: аммиак = 70 : 40 : 5 (корданум).

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты	Конц. H_2SO_4	Конц. HNO_3	Реактив Марки
обзидан	коричн.	син. → зел. → желт	зелен
корданум	—	желтый	—
вискен	—	—	желт./коричн
тразикор	оранж./красн.	—	фиолет

УФ: обзидан кисл. 288; 305; 349. нм;
корданум спирт 244 нм;

вискен кисл 264; 287. нм;
тразикор кисл. 273 нм

5.1.80. Определение триседила

Изолирование: щелочное, хлороформом.

ТСХ система: этилацетат: метанол: аммиак = 85 : 10 : 5.

Проявить: реактивом Драгендорфа. — оранжево/коричневые пятна.

УФ: кисл. 248 нм.

5.1.81. Определение тубазида

Предварительный тест: к 1 мл мочи приливают 1 мл реактива на тубазид. При наличии тубазида в моче образуется красно/коричневое окрашивание.

Изолирование: щелочное, хлороформом.

ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1,5.

Проявлять: реактивом на тубазид: 0,1 г ванадата аммония, 4 мл ледяной уксусной кисло-

ты, 2 мл конц H_2SO_4 , вода до 100 мл — коричневатые пятна.

Цветной тест: несколько кристаллов резорцина в 1 мл конц. H_2SO_4 — синее окрашивание.

УФ: кисл. 266 нм;

щел. 298 нм.

5.1.82. Определение тусупрекса

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветные тесты: с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 греть на водяной бане — розовое окрашивание.

УФ: кисл. 252, 258, 264 нм.

5.1.83. Определение фенкарولا

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

циклогексан: толуол: диэтиламин = 75 : 15 : 10.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево-коричневые пятна.

2) с 1—2 каплями 1% раствора периодата натрия в конц. H_2SO_4 — фиолетовое → зеленое окрашивание.

УФ: кисл. 239; 315 нм;

щел. 248; 313 нм.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями 0,5% раствора хлората калия в конц. H_2SO_4 — розовое окрашивание;

5.1.84. Определение производных фенотиазина

Предварительная проба: к 1 мл мочи приливают 1 мл реактива FPN — мгновенно развивается окрашивание от розового до синего.

Извлечение: щелочное, эфиром или хлороформом.

ТСХ системы: этилацетат: этанол: аммиак = 17 : 2 : 0,5;

н-гексан: ацетон: диэтиламин = 50 : 30 : 2;

бензол: диоксан: аммиак = 60 : 35 : 5.

Проявлять: реактивом FPN.

5.1.85. Определение ферроцерона

Моча больного, отравленного ферроцероном; окрашена в красно/коричневый цвет.

Извлечение: кислое, эфиром, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

хлороформ: ацетон = 7 : 3;

хлороформ: этанол = 20 : 3.

Проявлять: реактивом FPN.

5.1.86. Определение финлепсина

Изолирование: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: этилацетат: метанол: аммиак = 17 : 2 : 1;

метанол: аммиак = 100 : 1,5.

5.1.87. Определение хинидина

Извлечение: щелочное, хлороформом.

Проявить: 1) смесью: конц. H_2SO_4 : этанол = 1 : 1 — УФ желтое свечение. ТСХ система: метанол: аммиак = 100 : 1,5.

2) реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

5.1.88. Определение хинина

Изолирование: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: хлороформ: ацетон: диэтиламин = 5 : 4 : 1;

хлороформ: диэтиламин = 9 : 1.

Проявлять раствором: конц. H_2SO_4 : этанол = 1 : 1.

5.1.89. Определение хлорпротиксена

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: метанол: аммиак = 100 : 1,5;

хлороформ: метанол = 9 : 1.

Проявлять: 1) реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна;

2) смесью: конц. H_2SO_4 : этанол = 1 : 1 — розовые пятна, светящиеся в УФ.

5.1.90. Определение целанида

Извлечение: кислое, хлороформом.

ТСХ система: бензол: этанол = 7 : 3.

5.1.91. Определение цианидов

Изолирование осуществляют методом дефлегмации (конденсат собирают в 10% раствор NaOH) или методом микродиффузии.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 ;

2) с реактивом Марки;

3) с 5% раствором $FeCl_3$.

С указанными реактивами производные фенотиазина дают окрашивания от розового до синего.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — синее окрашивание;

2) с 1—2 каплями конц. HNO_3 — сиреневое → голубое окрашивание;

3) с 1—2 каплями конц. HCl — сиреневое окрашивание;

4) с 2—3 каплями реактива FPN — голубое окрашивание.

Проявлять смесью: конц. HNO_3 : этанол = 1 : 1, пластину прогреть — желтые пятна, бирюзовое свечение в УФ.

Цветной тест: с 1—2 каплями конц. HNO_3 — желтое, окрашивание, в УФ бирюзовое свечение.

УФ: метанол 237; 285 нм.

Цветной тест: с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — желтоватое свечение в УФ.

УФ: кисл. 250; 317; 345 нм;

щел. 280; 330 нм.

Наблюдать в УФ — голубое свечение.

Цветной тест: с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — голубое свечение в УФ.

УФ: щел. 280; 330 нм;

кисл. 250; 317; 346 нм.

Цветные тесты: 1) с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 — телесное окрашивание;

2) с 1—2 каплями реактива Марки — телесное окрашивание;

3) с 1—2 каплями конц. HNO_3 — розовое окрашивание.

УФ: кисл. 230, 268, 324 нм.

Проявлять: раствором $HClO_4$ (15 мл $HClO_4$ воды до 100 мл) под УФ лампой наблюдают голубую флюоресценцию.

1. К 1 мл конденсата или содержимого внутренней камеры после микродиффузии прибавляют 1 мл 0,05% раствора пикриновой кислоты,

слабо нагревают. При наличии цианидов раствор приобретает красную окраску.

2. К нескольким миллилитрам конденсата или (при использовании метода микродиффузии) содержимого внутренней камеры прибавляют 1—4 капли 3% раствора сульфата двух-

валентного железа и 1—4 капли 3% раствора хлорида трехвалентного железа, смесь хорошо нагревают, охлаждают и каплями добавляют 10% раствор HCl . Появление синей окраски указывает на присутствие в пробе цианидов.

5.1.92. Определение циклодола

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: этанол: этилацетат: аммиак = 4 : 1 : 0,5;

хлороформ: метанол = 9 : 1;

метанол: аммиак = 100 : 1,5.

Проявлять: реактивом Драгендорфа — оранжево/коричневые пятна.

Цветной тест: с 1—2 каплями конц. H_2SO_4 через 15 мин. — малиновое окрашивание.

УФ: кисл. 252; 258; 264 нм.

5.1.93. Определение эргоалкалоидов

Извлечение: кислое; щелочное эфиром.

ТСХ системы: хлороформ: этанол = 95 : 5;

хлороформ: этанол = 9 : 1.

Проявлять: смесью 1 г парадиметиламинобензальдегида в 100 г этанола с 10 мл конц. HCl — сине/сиреневые пятна.

Цветной тест: с 1—2 каплями реактива: конц. H_2SO_4 со следами FeCl_3 — оранжево/красное окрашивание.

5.1.94. Определение эринита

Извлечение: нейтральное, эфиром.

Цветной тест: с 1—2 каплями реактива: 0,5 мл 1% раствора резорцина и 10 капель

конц. H_2SO_4 греют на водяной бане — розовое окрашивание, после подщелачивания 10% раствором NH_4OH — красная флуоресценция.

5.1.95. Определение эуфиллина

Извлечение — щелочное, кислое, хлороформом.

ТСХ пластинки на фольге.

Система: диэтиловый эфир: этилацетат = 8 : 2.

Проявлять в хлорной камере: 4 мл 20% раствора HCl , несколько кристаллов KMnO_4 поместить на дно камеры, пластину подвесить над реактивами, камеру закрыть на 15 минут.

Вынутую из камеры пластину хорошо прогреть над закрытой плиткой, до устранения запаха хлора. Внести в пары 25% раствора аммиака.

Пятна алкалоида на пластине приобретают малиновую окраску — мурексидная проба (вар. 1).

Все пуриновые алкалоиды можно проявлять реактивом Драгендорфа.

5.1.96. Определение эфедрина, эфедрона

Извлечение: щелочное, хлороформом.

ТСХ системы: бутанол: ледяная уксусная кислота: вода = 4 : 1 : 5;

бензол: этанол: диэтиламин = 9 : 1 : 1.

Проявлять: 0,2% раствор нингидрина в ацетоне — прогреть при 60°C 5 мин. — розово/сиреневые пятна.

УФ: кисл. 251; 257; 263 нм.

Приготовление метчика эфедрона: 0,2 г эфедрина растворяют в 15 мл воды, прибавляют 0,1 г KMnO_4 и 3 мл 10% раствора уксусной кислоты. Через 2 часа раствор подщелачивают и извлекают хлороформом. Хлороформ испаряют. Сухой остаток растворяют в этаноле и используют в качестве метчика.

9.6. Определение летучих ядов: ацетона и этанола

6.1. Экспресс-тест на ацетон

Около 0,5 г сухого реактива (см. ниже) смачивают 3—4 каплями мочи. При наличии в моче ацетона цвет реактива изменяется от розового до фиолетового.

При проверке технической жидкости на содержание ацетона сухой реактив предварительно смачивают водой и на увлажненный порошок наносят 2—3 капли исследуемой жидкости.

6.2. Определение ацетона методом газовой хроматографии

Условия для газохроматографического определения ацетона могут быть различными в каждой лаборатории и зависят от ее возможностей. Например:

- колонка длиной 2 метра, диаметр 3 мм;
- неподвижная фаза — 10% реоплекса, 90% хроматона марки N-AW-DMCS;
- газ-носитель — азот, скорость подачи — 30 мл/мин;
- температура колонки — 70°C;
- детектор — ДИП, температура детектора — 130°C;
- водород, скорость подачи — 30 мл/мин;
- воздух, скорость подачи — 300 мл/мин;
- температура инжектора 120°C;
- чувствительность 2×10^{-10} .

Для подготовки пробы к анализу в пенициллиновый флакон помещают:

- 1 мл биоматериала;
- 1 мл внутреннего стандарта — 4‰ раствор н-пропанола (400 мг/дл.).

Закрытый резиновой пробкой флакон помещают в контейнер и нагревают при температуре 70° — 5 мин.

Через пробку флакона нагретым шприцом отбирают 1—1,5 мл парогазовой фазы, которую вводят в инжектор хроматографа.

На хроматограмме измеряют высоты пиков ацетона и пропанола.

Концентрацию ацетона в пробе рассчитывают по формуле:

$$C \text{ (мг/дл)} = \frac{h}{h_{st}} \cdot K$$

Для приготовления сухого реактива отвечивают:

- Натрия нитропруссид 1,0 г;
- Na_2CO_3 — 20,0 г;
- $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ — 20,0 г.

Взвешенные порошки тщательно растирают и перемешивают в ступке.

Хранят сухой реактив в закрытой склянке темного стекла.

- C — концентрация ацетона (мг/дл);
- h — высота пика ацетона;
- h_{st} — высота пика внутренней стандарта (4‰ раствор н-пропанола);
- K — поправочный коэффициент.

Поправочный коэффициент — K рассчитывают по калибровочным растворам, в состав которых входят раствор ацетона в возрастающей концентрации и раствор внутреннего стандарта в неизменной концентрации.

Растворы ацетона готовят в соответствии с таблицей (см. ниже) из основного 2% раствора, для приготовления которого 2,5 мл ацетона (плотность 0,802) вносят в мерную колбу на 100 мл и доливают водой до метки.

2,5 мл 2% раствора ацетона, воды до 100 мл — 50 мг/дл раствор ацетона;

4 мл 2% раствора ацетона, воды до 100 мл — 80 мг/дл раствор ацетона;

5 мл 2% раствора ацетона, воды до 100 мл — 100 мг/дл раствор ацетона.

Внутренний стандарт — 4‰ (400 мг/дл) раствор н-пропанола готовят из н-пропанола (плотность 0,8), 5 мл которого помещают в литровую мерную колбу и доливают водой до метки.

Для подготовки пробы к анализу в пенициллиновый флакон вносят:

- 1 мл раствора ацетона той или иной концентрации;
- 1 мл внутреннего стандарта — 4‰ раствор н-пропанола (400 мг/дл).

Флакон закрывают резиновой пробкой, помещают в контейнер и нагревают при температуре 70°C — 5 мин.

Через пробку флакона сухим нагретым шпри-
цом отбирают 1—1,5 мл парогазовой фазы, кото-
рую вводят в инжектор хроматографа.

Каждую пару — ацетон X мг/дл: пропанол
400 мг/дл — хроматографируют не менее двух
раз.

На хроматограмме измеряют высоты пиков ацетона и внутреннего стандарта. Рассчитывают узловые коэффициенты — f_1, f_2, \dots, f_n для каждой пары по формуле:

$$f = \frac{h_{st}}{h_i} \cdot C_i$$

6.3. Определение этанола алкилнитритным методом

Условия для хроматографирования:

- газовый хроматограф с детектором по теплопроводности (катарометр);
- колонка металлическая длиной 2 метра, диаметр — 3 мм;
- неподвижная фаза — 15% сквалана, 85% хроматона марки N-AW-DMS;
- температура колонки 40°C;
- температура детектора 100 °C;
- газ-носитель — гелий, скорость потока — 30 мл/мин.

Анализ алифатических спиртов алкилнитритным методом заключается в том, что идентификацию и количественную оценку спиртов проводят после проведения реакции их этерификации азотистой кислотой непосредственно в исследуемой пробе.

В пенициллиновый флакон вносят:

- 1 мл цельной крови (мочи);
- 0,25 мл 50% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ);
- 1,0 мл внутреннего стандарта — 40% раствора н-пропанола.

Флаккон закрывають резиновой пробкой и помещают в контейнер с навинчивающейся крышкой. Во флакон через отверстие на крышке кон-

h_i, h_{st} — высоты пиков ацетона и внутреннего стандарта (раствор *n*-пропанола 400 мг/дл) (мм);

C_1 — концентрация ацетона в данном калибровочном растворе (мкг/дл).

Далее находят поправочный коэффициент — K по формуле:

$$K = \frac{f_1 + f_2 + \dots + f_n}{n}$$

i_1, i_2, \dots, i_n — угловые коэффициенты для ряда калибровочных растворов (см. стр. 347).

n — количество рассчитанных угловых коэффициентов « f ».

тейнера шприцем вводят 0,5 мл 30% раствора нитрита натрия. Пробу перемешивают и выдерживают 1 минуту. Сухим шприцем через пробку отбирают 1—2 мл парогазовой фазы и сразу вводят в инжектор хроматографа. На полученной хроматограмме измеряют высоты пиков алифатического спирта и внутреннего стандарта — *n*-пропанола.

Концентрацию алифатического спирта рассчитывают по формуле:

$$C_{\%} = \frac{h_i}{h_{st}} \cdot K$$

C — концентрация алифатического спирта (%);

K — поправочный коэффициент;

h_i — высота пика алифатического спирта (мм);

h_{st} — высота пика внутреннего стандарта.
(4% раствора *n*-пропанола) (мм).

Поправочный коэффициент (К) рассчитывают после анализа серии калибровочных растворов, в состав которых входят раствор этанола в возрастающей концентрации и раствор внутреннего стандарта в неизменной концентрации.

6.3.1. Расчет поправочного коэффициента для этанола

Растворы этанола для калибровки готовят в соответствии с таблицей (см. ниже) из основного 1% раствора, для приготовления которого развести водой до

в литровую мерную колбу вносят 13,1 мл этанола (крепость — 95,9%), доливают водой до метки.

- [illegible]

Внутренний стандарт — раствор н-пропанола 4‰ готовят из 5 мл н-пропанола, который вносят в литровую мерную колбу и доливают водой до метки.

Для подготовки пробы к анализу в пенициллиновый флакон вносят:

— 1 мл раствора этанола той или иной концентрации;

— 0,25 мл 50% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУ);

— 1,0 мл 4% раствора н-пропанола — внутренний стандарт.

Флакон закрывают резиновой пробкой и помещают в контейнер с навинчивающейся крышкой.

Во флакон через пробку шприцем вводят 0,5 мл 30% раствора нитрита натрия, пробу перемешивают и выдерживают 1 минуту. Затем сухим шприцем отбирают 1—2 мл парогазовой фазы и сразу вводят в инжектор хроматографа.

Каждую пару — этанол той или иной концентрации — н-пропанол 4‰ — хроматографируют дважды. На хроматограмме измеряют высоты пиков этанола и внутреннего стандарта и рассчитывают угловые коэффициенты — f_1, f_2, \dots, f_n для каждой пары по формуле:

$$f = \frac{h_{st}}{h_i} \cdot C_i$$

6.4. Определение этанола методом, предложенным В. Д. Яблочкиным (Журн. «Судебно-медицинская экспертиза». 1995. № 4. С. 17)

Алкилнитритный метод определения алифатических спиртов при большом количестве анализируемых проб достаточно токсичен для аналитика. Предлагаемая методика позволяет аналитику избежать контакта с токсичными продуктами реакции нитрования спиртов.

Условия для хроматографирования:

— колонка — длина — 100 см, диаметр — 0,3 см;

— заполнена: 10% мочевины, 90% цилит — 545 (0,25—0,5 мм);

— температура колонки — 60°C;

— детектор пламенноионизационный, температура детектора — 110°C;

— температура испарителя — 120°C;

— газ-носитель — гелий, скорость подачи 30 мл/мин;

— воздух, скорость подачи 300 мл/мин;

— скорость диаграммной ленты 200—240 мм/ч;

— чувствительность (2—10) · 10⁻¹⁰;

— объем парогазовой фазы — 2 мл.

Подготовка пробы:

h_i, h_{st} — высоты пиков этанола и внутреннего стандарта (4‰ н-пропанола) (мм);

C_i — концентрация этанола (‰) в данном калибровочном растворе.

Затем находят поправочный коэффициент «К» по формуле:

$$K = \frac{f_1 + f_2 + \dots + f_n}{n}$$

f_1, f_2, \dots, f_n — угловые коэффициенты для ряда стандартных смесей;

n — количество рассчитанных « f ».

Для учета разницы плотности мочи и крови полученный поправочный коэффициент умножают на коэффициенты пересчета:

$$K_{\text{крови}} = K \cdot 0,95;$$

$$K_{\text{мочи}} = K \cdot 1,05.$$

0,5 мл крови (мочи) помещают в пенициллиновый флакон, туда же вносят 1 мл внутреннего стандарта — 2‰ раствор н-пропанола. Флакон закрывают резиновой пробкой, помещают в контейнер с навинчивающейся крышкой.

Оставляют подготовленную пробу при комнатной температуре не менее 5 минут. Через 5 минут сквозь пробку сухим, прогретым шприцем отбирают 2 мл парогазовой фазы и вводят в инжектор газового хроматографа.

Оценка результатов анализа, расчет концентрации этанола проводят так же, как при алкилнитритном методе (см. выше).

При расчете фактора чувствительности и поправочного коэффициента (см. «Газовая хроматография») используют 1‰, 2‰, 4‰, 6‰ калибровочные растворы этанола.

Коэффициент пересчета, учитывающий разницу плотности воды, мочи и крови (см. «Расчет поправочного коэффициента для этанола»), при расчете поправочного коэффициента — K не вводят.

Абсолютные времена удерживания (сек) в условиях данного метода

Название вещества	сек	Название вещества	сек
метанол	22	ацетон	20
этанол	24	бензол	18
и-пропанол	32	толуол	22
н-пропанол	40	ксилолы	46
и-бутанол	63	хлороформ	20
н-бутанол	80	дихлорэтан	20
и-амиловый спирт	150	трихлорэтан	20
н-амиловый спирт	17	тетрахлорметан	20

Примечание: и — изо; н — нормальный.

9.7. Определение патологических форм гемоглобина

7.1. Определение карбоксигемоглобина (В. Ф. Крамаренко, 1974)

В организме у здорового человека образуется от 0,5 до 1,05 мл/ч угарного газа. У некурящего человека, без контакта с СО, концентрация СОНб в крови 1,5—4%. При гипоксии, например при увеличении концентрации CO_2 в воздухе, количество эндогенного СО в организме возрастает. Тяжелая физическая работа, гемолитические яды также увеличивают продукцию СО в организме. От 0,3 до 3% CO_2 в организме биотрансформируется в СО.

При некоторых заболеваниях крови, у новорожденных с гемолитическим синдромом, уровень продукции СО в организме выше нормы.

Дихлорметан биотрансформируется в организме отравленного с образованием СО.

(СОНб) спектрофотометрическим методом

Следует учитывать, что инкубация крови более 20 ч при температуре 38°C приводит к новообразованию СО.

Результаты анализов при определении карбоксигемоглобина на разных спектрофотометрах могут несколько отличаться, поэтому необходимо провести проверку предлагаемых ниже длин волн и коэффициента в каждой лаборатории.

С этой целью готовят гемолизаты из крови, не содержащей СОНб.

1 мл крови помещают в колбу емкостью 100 мл и доводят до метки 0,4% раствором аммиака. Гемолизат центрифугируют, разливают в две пробирки и маркируют буквами А и В

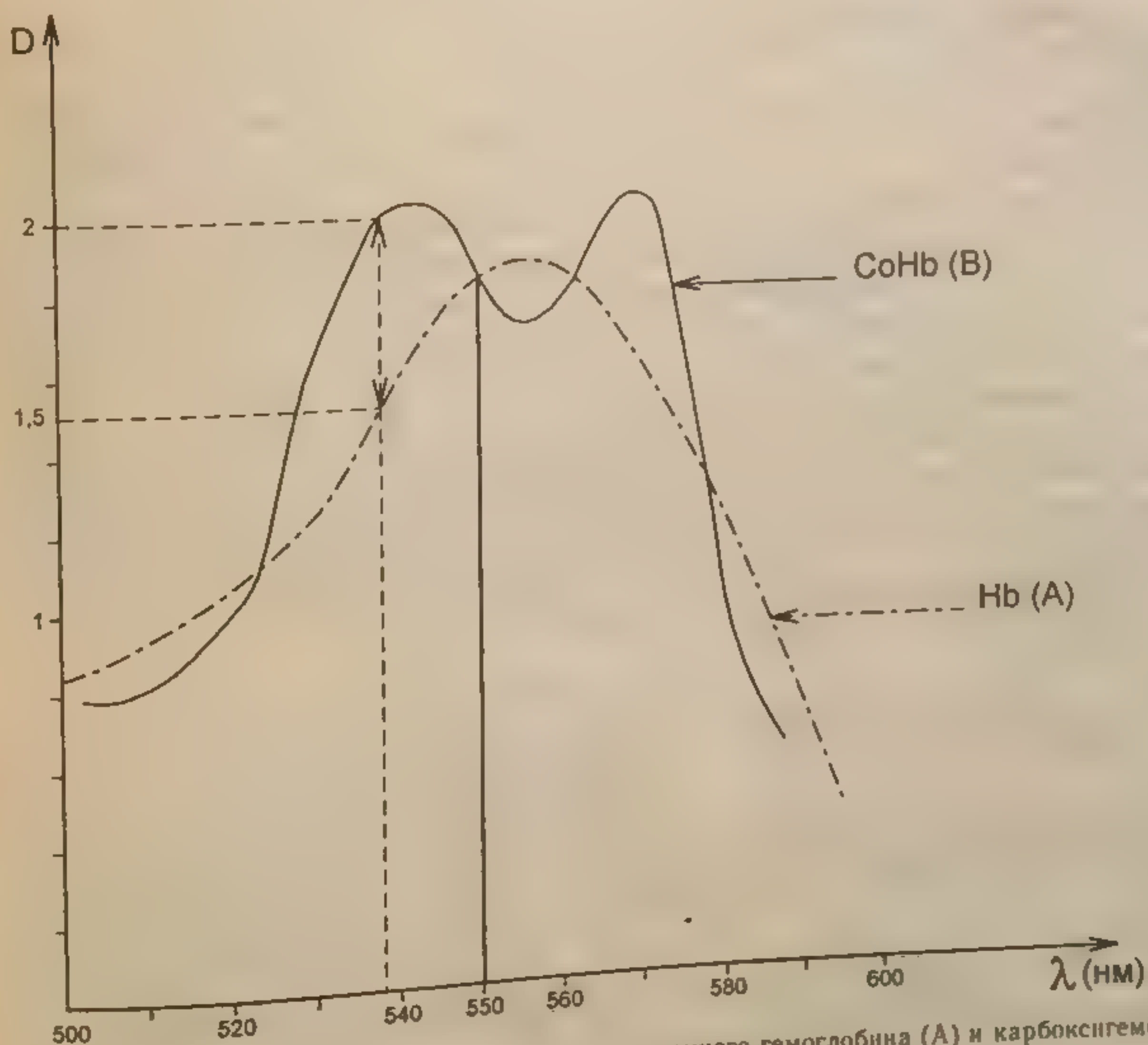


Рис. 52. Спектральная характеристика восстановленного гемоглобина (А) и карбоксигемоглобина (В).

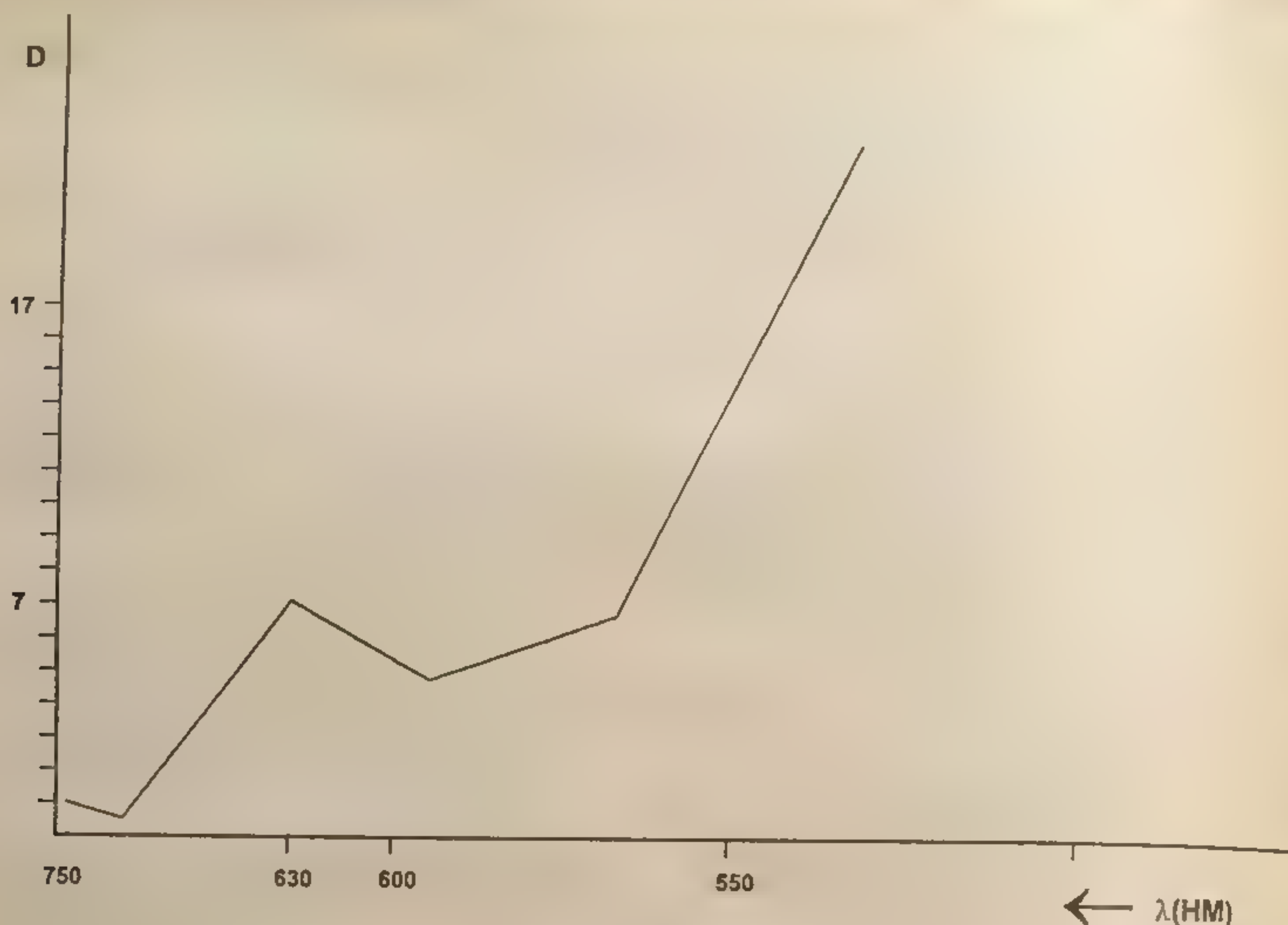


Рис. 53. Спектр поглощения метгемоглобина при pH 6—7
D — оптическая плотность; λ — длина волны (нм).

1) Гемолизат из пробирки А наливают в кювету и к нему прибавляют 3—4 мг дитионита натрия, при этом оксигемоглобин восстанавливается до дезоксигемоглобина.

2) Пробирку В насыщают СО.

Для получения СО в колбу объемом 100 мл помещают 25 мл концентрированной H_2SO_4 . Закрывают колбу пробкой с двумя отверстиями. В одно из них вставляют капельную воронку, в другую — изогнутую стеклянную трубку, которая может быть вставлена в ловушку, соединенную с пробиркой, содержащей гемолизат. Из капельной воронки в колбу с серной кислотой каплями прибавляют 25 мл муравьиной кислоты. Выделяющимся СО в течение 15 минут насыщают гемолизат, часть которого потом переливают в кювету и к нему прибавляют 3—4 мг дитионита натрия.

3) Снимают спектры гемолизатов А и В в диапазоне от 510 до 600 нм. Контроль — вода с 3 мг дитионита.

СОНб имеет максимумы поглощения при 541 и 571 нм. Дезоксигемоглобин имеет максимум поглощения при 557 нм.

4) Затем на миллиметровой бумаге откладывают по вертикальной оси величины оптической плотности, по горизонтальной оси —

длины волн (нм) и чертят две кривые. На этом графике (см. рис. 52) отмечают длину волны, при которой расстояние между кривой карбоксигемоглобина и кривой дезоксигемоглобина наибольшее — 538 нм, и длины волн, соответствующие точкам пересечения обеих кривых на графике — 550 нм, 565 нм, 580 нм (изобестические точки). (Расположение обозначенных точек специфично для каждого спектрофотометра, и длины волн могут не совпадать с указанными в примере.) Для дальнейших расчетов используют первую точку пересечения двух кривых — 550 нм. Измеряют оптическую плотность растворов А и В на указанных длинах волн — 538 нм и 550 нм. Определяют коэффициент К.

$$K = \frac{D_{538B} - D_{538A}}{D_{550}}$$

D_{538B} — оптическая плотность раствора В, насыщенного СО, при длине волны 538 нм;

D_{538A} — оптическая плотность раствора А с дитионитом при длине волны 538 нм;

D_{550} — оптическая плотность в изобестической точке при длине волны 550 нм.

Пример расчета К: если $D_{538B} = 2$; $D_{538A} = 1.5$, то

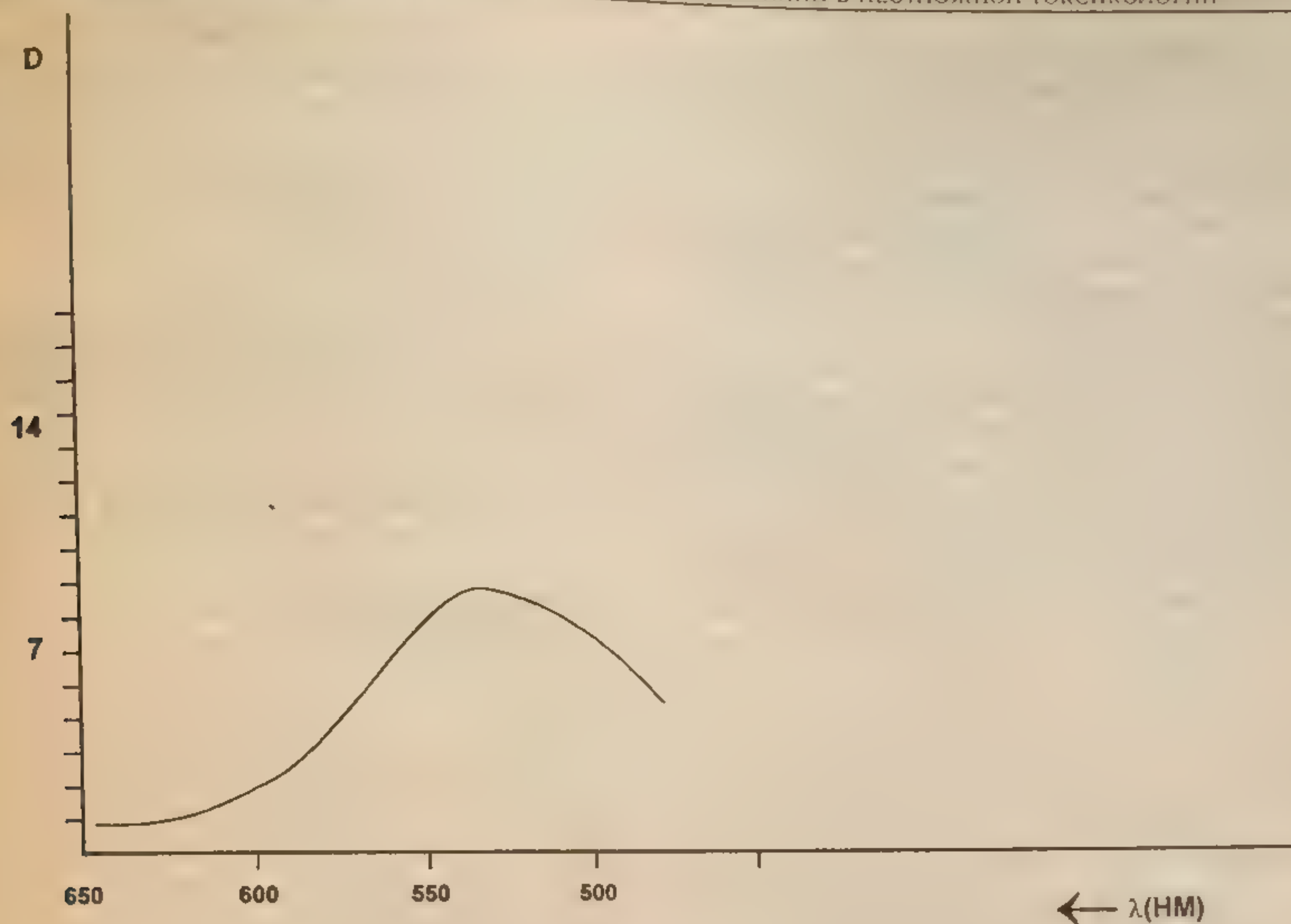


Рис. 54. Спектр поглощения цианметгемоглобина pH 7,4
(Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина, Л., 1968.)
D — оптическая плотность; λ — длина волны (нм)

$$K = \frac{D_{538B} - D_{538A}}{D_{550}} = \frac{2 - 1,5}{1,8} = 0,28.$$

При определении концентрации СОНб в крови обследуемого больного готовят гемолизат (0,1 мл крови развести в 10 мл 0,4% раствора аммиака), помещают его в кювету и измеряют оптическую плотность при 538 нм (контроль — вода), затем в эту кювету и в контроль прибавляют 3—4 мг дитионита натрия, перемешивают и через 5 минут измеряют оптическую плотность при 538 нм и при 550 нм.

Концентрацию СОНб рассчитывают по формуле:

$$\text{СОНб}\% = 100 - \frac{(D_{538B} - D_{538A}) \cdot 100}{D_{550} \cdot K}$$

D538B — оптическая плотность гемолизата крови больного при 538 нм.

D538A — оптическая плотность гемолизата крови больного с дитионитом при 538 нм.

D550A — оптическая плотность гемолизата крови больного с дитионитом при 550 нм.

K — коэффициент (см. выше).

Пример расчета СОНб: если D538B = 1,99; D538A = 1,55; D550A = 1,8; K = 0,28 то:

$$\text{СОНб}\% = 100 - \frac{(1,99 - 1,55) \cdot 100}{1,8 \cdot 0,28} = 12,7\%.$$

7.2. Определения метгемоглобина спектрофотометрическим методом

У здорового человека в крови обнаруживаются — 1—3% метгемоглобина (MetHb). У больного с концентрацией MetHb равной 30% и менее через 3 дня уровень MetHb нормализуется.

Реактивы. 1) Буфер pH 6,6 (приготовление реактивов см. стр. 357).

2) а. 10,0 г NaCN растворить в 100 мл воды.

б. 12,0 г конц. уксусной кислоты растворить в 100 мл воды.

Сливают равные объемы растворов «а» и «б». Смесь используют в течение одного часа. (Вместо реактива — 2 может быть использован 10% раствор ацетонциангидрина.)

3) 20,0 г K₃Fe(CN)₆ растворяют в 100 мл H₂O.

1. В 25 мл буфера pH 6,6 вносят 0,5 мл крови, получают разведение 1 : 50, через 5 минут смесь центрифугируют. 3 мл полученного гемолизата вливают в кювету.

а) Измеряют оптическую плотность гемолизата на спектрофотометре при длине волны 630 нм (A_1) — максимуме абсорбции метгемоглобина при pH 6,0—7,0, контроль — вода.

б) К гемолизату в кювету добавляют 1 каплю раствора NaCN (реактив 2) для превращения метгемоглобина в цианметгемоглобин, максимум абсорбции которого лежит в интервале 500-550 нм (рис. 54).

К контролю в кювету тоже добавляют 1 каплю раствора NaCN (реактив 2), смесь перемешивают. Через 2 минуты, снова измеряют оптическую плотность при длине волны 630 нм — (A_2). (Примечание: в этом случае и далее вместо 1 капли раствора NaCN в кюветы может быть добавлена 1 капля 10% раствора ацетонциангидрина. М. С. Кушаковский, Л., 1968.)

2. К другим 10 мл гемолизата приливают 0,5 мл раствора $K_3Fe(CN)_6$. При этом весь гемоглобин в пробе превращается в метгемоглобин (рис. 54).

Через 2 минуты часть этого раствора переливают в кювету.

а) Измеряют оптическую плотность при 630 нм (A_3), контроль — вода.

б) В эту кювету и в кювету с контролем вносят по 1 капле раствора NaCN (реактив 2), для превращения метгемоглобина в цианметгемоглобин.

Через 2 минуты снова измеряют оптическую плотность при длине волны 630 нм (A_4).

Расчет по формуле:

$$\%MetHb = \frac{A_1 - A_2}{A_3 - A_4} \cdot 100.$$

Список основной литературы к главе 9

- Альберт А., Сержент Б. Константы ионизации кислот и оснований // Л.: Химия, 1964. — 178 с.
- Алесковский В. Б., Яцимирский И. Б. Физико-химические методы анализа. — Л.: Химия, 1971. — 425 с.
- Белова А. В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. М.: Медицина, 1976. — 214 с.
- Бережной Р. В., Смухина Я. С., Томилина В. В., Ширинский П. П. // Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений. — М.: Медицина, 1980. — 407 с.
- Вяхирев Д. А., Шушунова А. Ф. Руководство по газовой хроматографии. — М.: Высшая школа, 1987. — 334 с.
- Еремин С. К. Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание. — М., 1989. — 114 с.
- Еремин С. К., Изотов Б. Н., Веселовская Н. В. Анализ наркотических средств. — М.: Медицина, 1993. — 249 с.
- Хириц Жан. Аналитические методы исследования метаболитов лекарственных веществ. — М., 1975. — 271 с.
- Жидкостная хроматография: Каталог. — А. О. БиохимМак, 1994. — 49 с.
- Изотов Б. Н. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. — М., 1983. — 63 с.
- Колдаев А. А. и др. Лабораторная диагностика острых отравлений. — М.: Военное издательство, 1983. — 112 с.
- Крамаренко В. Ф. Методические указания о количественном определении карбоксигемоглобина и карбоксимноглобина. — М., 1974. — 17 с.
- Крамаренко В. Ф. Химико-токсикологический анализ: Практикум. — К.: Вища школа. Головне вид-во, 1982. — 263 с.
- Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия. — К.: Вища школа, 1989. — 446 с.
- Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина. — Л.: Медицина, 1960. — 324 с.
- Лужников Е. А. Общие принципы диагностики острых отравлений // Республиканский сборник научных трудов НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. — М., 1981. — 158 с.
- Пешкова В. М. Практическое руководство по спектрофотометрии и колориметрии. — М., 1965. — 227 с.
- Пецев Н., Коцев Н. Справочник по газовой хроматографии. — М.: Мир, 1987. — 199 с.
- Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. — Л.: Химия, 1981. — 573 с.
- Тиунов Л. А. Токсикология окиси углерода. — М.: Мед. 1980. — 286 с.
- Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. И. Биоорганическая химия. — М.: Медицина, 1991. — 511 с.
- Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика. — М.: Медицина, 1985. — С. 66.
- Шаршунова М. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. — М.: Мир, 1980. — 2 т. — 916 с.
- Швайкова М. Л. Токсикологическая химия. — М.: Медицина, 1975. — 285 с.
- Яблочкин В. Д. Разработка условий прямого газохроматографического определения этилового спирта в трупном материале // Судебно-медицинская экспертиза. — 1995. — № 4. — С. 17.
- Clarke E. G. C. Isolation and Identification of Drugs. — London: The pharm. press., 1971. — 2 т. 1171 p.
- Kaye S. Handbook of emergency toxicology. Ph. D. — Sted-Springfield Thomas, 1988. — 556 p.
- Kent R. Poisoning and drug overdose. — USA, 1990. — 575 p.
- Muller K. Toxicological analysis. — Berlin; Ullstein: Mosby, 1992. — 846 p.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список сокращений, использованных в монографии

Сокращения и символы, обозначающие показатели фармако- и токсикокинетики

Ae_{24}	квота элиминации в течение суток
CL_{100}	абсолютная смертельная концентрация в крови
C_{max}	максимальная концентрация в крови при однократном введении
C^{ss}	концентрация препарата при достижении в плазме уровня «плато»
ED	эффективная доза препарата
f	биодоступность препарата
LD_{100}	абсолютная смертельная доза
V_d	объем распределения
ЕС	эффективная терапевтическая концентрация препарата в крови
$T_{0.5}$	период полувыведения

Сокращения и символы, обозначающие биохимические показатели

АлДГ	алкогольдегидрогеназа
АлТ	аланинаминотрансфераза
АльдГ	альдегиддегидрогеназа
АсТ	аспартатаминотрансфераза
АцХЭ	ацетилхолинэстераза
КФК	кретинфосфокиназа
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МАО	моноаминоксидаза
НАДФ ⁺	окисленная форма никотинамиддинуклеотидфосфата
НАДФН	восстановленная форма никотинамиддинуклеотидфосфата
ОСФ	оксидаза смешанных функций

Сокращения и символы, обозначающие показатели системной гемодинамики и некоторых других функциональных исследований

АДдиаст	диастолическое артериальное давление
АДсист	систолическое артериальное давление
МОК	минутный объем крови
ОПС	общее периферическое сопротивление (сосудов)
ОЦК	объем циркулирующей крови
УО	ударный объем крови
ЦВД	центральное венозное давление
ЭКГ	электрокардиография
ЭЭГ	электроэнцефалография

Сокращения и символы, применяемые в фармакологии и токсикологии

АРС	адренореактивные системы
ГАМКРС	ГАМКреактивные системы
ГлутРС	глутаматреактивные системы
ГРС	гистаминореактивные системы
ДРС	дофаминореактивные системы
ОРС	опиатреактивные системы
ПРС	пуринореактивные (аденозино) системы
СРС	серотонинореактивные системы
ХРС	холинореактивные системы

Другие сокращения, принятые в монографии

ААС	алкогольный абстинентный синдром
АМФ	аденозинмонофосфат
АП	анионный промежуток
АС	аминостигмин
АУ	активированный уголь
АФО ₂	активная форма кислорода
ВНД	высшая нервная деятельность
ВЧГ	внутричерепная гипертензия

ГАС	гипофизарно-адреналовая система
ГКП	гемокарбоперфузия
Д	дальтон
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДН	дыхательная недостаточность
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗНС	злокачественный нейролептический синдром
ЗСН	застойная сердечная недостаточность
ИТ	инфузионная терапия
КОС	кислотно-основное состояние
Кэл	константа скорости элиминации
м. м.	молекулярная масса
МОД	минутный объем дыхания
МОС	монооксигенная система
МС	метиленовый синий
НЖК	ненасыщенные жирные кислоты
ОДН	острая дыхательная недостаточность
ОНМ	отек-набухание мозга
ОП	осмоллярный промежуток
ОПН	острая почечная недостаточность
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПДК	предельно допустимая концентрация
ПДКВ — РЕЕР	повышенное давление в конце выдоха
ППД — СРАР	постоянное положительное давление
Рвд.	давление вдоха
Рвд.	давление выдоха
СДРВ	синдром дыхательных расстройств взрослых
СЖК	свободные жирные кислоты
СМВС	синдром малого сердечного выброса
ТГК	тетрагидроканнабинол
УФО	ультрафиолетовое облучение
ФУС	функциональная система
ЦНС	центральная нервная система
ЧМТ	черепно-мозговая травма
SIMV	синхронизированная вспомогательная ИВЛ
FiO ₂	концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси

Предметный указатель

I

1,4 бензодиазепин 364
1-арсено-3-фосфоглицерат 185
2,3,7,8-тетрахлордифенил-п-диоксин (ТХДД) 215
2,3-димеркапто-1-пропансульфоновая кислота 189
2-ПАМ 212
3-метилфентанил 74
3-фосфоглицерат 185
4,4-дихлордифенилтрихлорэтан 214
4-метилпиразол 105
40% раствор глюкозы 180
5% и 10% настойки йода 125
5-фторурацил 154
6-меркаптопурин 154

A

абмми 307
абрикос 265
абстинентный синдром 69
абстинил 106
авенин 194
агнеллин 258
агранулоцитоз 143, 187
адалат 33
адалин 365
АДГ 64
АДФ 185
аденозинмонофосфорная кислота 65
аденозинтрифосфорная кислота 65
адиурекрин 145
адонизид 19
адонизин 15, 28, 108, 231, 292
адренореактивные системы 67
азотемия 154
азотная кислота 115
АКТГ 170
аконит 251, 252
аконитин 252, 365
акрихин 243
акродинин 139, 141
акроцианоз 68
активированный ацетат 184
активированный уголь 73, 108, 135, 164, 205, 211, 219, 227, 245, 332
актовегин 119
актрапид 173
актрафан 174
алдан 214, 216, 217
алкоголизм 77
алкогольдегидрогеназа 64
алкогольная деменция 79, 87
алкогольная миопатия 89
алкогольная нейропатия 79, 89
алкогольная кома 66
алкогольный абстинентный синдром (ААС) 79
алкогольный амаяроз 69
алкофобин 106
алкуроний 17
аллергические реакции 148, 165
аллергические состояния 170
аллоксим 207
алопеция 153, 154

алтак 179
алтизем 33
алулент 118
альбумин 143
альдостерон 169
алкогольдегидрогеназа 94
альмагель А 119, 231
альпренолол 7
альфа-2-адреномиметики 85
«альфа-адреноблокирующий» синдром 71
альфа-интерферон 154
альфа-метилфентанил 74
альфа-нафтильмочевина 374
альфа-токоферол 210
аматоксин 273
амбулаторная карта 145
амигдалин 259, 264
амидопирин 144
амидохлорид ртути 138
амизил 211
амикацин 319
амилаза 70
амилинитрит 240, 265
амилорид 177
аминазин 296
аминогликозидные антибиотики 319
аминогликозиды 168
аминокaproновая кислота 219, 286
аминоستيгмин 31, 74, 75, 256
амины алифатические вторичные 360
амины алифатические первичные 360
амины ароматические первичные 360
амины третичные 360
амнодарон 10, 32
амитриптилин 366
амлодипин 33
аммиак 123
аммония хлорид 239
ампициллин 119, 276
амрион 15, 42
амтизол 219, 234
АМФ 65
амфетамин 39, 108, 243, 358, 366
амфотерицин В 168, 320
анаболизанты 318
анаболические стероиды 144
анальгетики 125, 135
анальгин 144, 211, 219, 366
анаприлин 7, 31, 232, 234, 290
ангина Виллеса 183
ангиотензинамид 232
ангиотензиноген 234
анемия 143, 147
анестезин 119, 243, 253, 262
анизокория 74
анилин 240, 243, 245
анилиновые красители 240
аннионный промежуток 100, 162
анорексия 149, 153
антабус 78, 106
антациды 32
антибиотики 166, 227, 232
антибиотики широкого спектра 286
антигипоксанты 209, 219, 317

антигистаминные препараты 74
антидеполяризующие миорелаксанты 219
антидепрессанты 12
антидиуретический гормон 169
антикальциевые средства 208, 210
антикоагулянты 320
антикол 106
антино 194
антиоксиданты 159, 166, 202, 210, 219, 223
актоксидатная система 185
антистафилококковая плазма 122
антистафилококковый гамма-глобулин 122
антитромбин 3 255
«антихолинергический» синдром 256
антихолинэстеразные средства 85
антиэтил 106
анурии 187
апаин 288
апатия 147, 148
апластический анемия 187
апоптоз 158
апрофен 206
аргинин 168
ардуан 17, 209, 328
аритмия 72
армии 194
ароматические углеводороды 360
АРС 67
артериальные дистонии 142
аскорбиновая кислота 83, 135, 140, 165, 189, 210, 237, 243, 245, 276, 286, 289, 331, 332
аспарагиновая кислота 317
аспаркам 28, 144, 317
аспириин 72
астено-невротические состояния 141
атаксия 147, 148, 151, 153
ателктазы 68
атенолол 7, 9
атракуриум 296
атриовентрикулярная диссоциация 170
атровент 206
атропин 14, 24, 28, 38, 39, 48, 58, 73, 75, 118, 201, 205, 208, 219, 253, 256, 267, 269, 278, 320, 366, 372
атропинизация 205
атрофия зрительного нерва 155
АТФ 65, 143, 144, 160, 185
АТФ-азы 170
АТФ-зависимые калиевые каналы 170
аутоиммунная гемолитическая анемия 148
аутопсия 69
АцДГ 64
ацебутолол 9
ацесаль 73, 83
ацетальдегид 67
ацетальдегиддегидрогеназа 64
ацетат 184
ацетат таллия 153
ацетата свинца раствор 2% 146
ацетилсалициловая кислота 366
ацетилхолин 77, 184

ацетилцистеин 223
ацетон 364, 385
ацетонемия 71
ацетонурия 69
ацидоз 69, 160
Ац-КоА 184
аэробный гликолиз 160
аэробный обмен 160
аэрон 366

B

бигульник болотный 253
бизальноклеточная карцинома 154
базофильная зернистость 147
бизудин 194
байпресс 33
бактериальный энтерит 187
бактисубтил 144
барбамил 367
барбитал 367
барбитураты 46, 71, 75, 297, 317, 328, 340
барбитураты длительного действия 358
барбитураты короткого действия 219
барбитуровая кислота 367
барий 154
безвременник осенний 254
безар 152, 165
белена черная 255
белковая вода 124
белладонна (красавка) 256
белласпон 144
белластезин 231
белокрыльчик 257
бемитил 219, 234
бензин 225
бензодиазепины 75, 85, 153, 202, 211, 219, 231, 253, 261, 326, 340
бензилэконин 373
бензилгексахлорид 214
бензол 243
бепридил 33
бессимптомная меркурия 141
бессонница 153
бета-2-адреномиметики 170, 171
бета-адреноблокаторы 37, 40, 50, 83, 168, 188, 209, 232
бета-адреномиметики 28, 31, 38, 71, 133, 168
бетакорден 7
бифидум- и лактобактерии 144
бификол 144
бледность кожных покровов 147
блокаторы кальциевых каналов 56, 208, 279
блокаторы 7
болевого синдром 160
болезнь Минимата 139, 141
болиголов крапчатый 257
болиголов пятнистый 373
бопиндолл 7
боратный буфер 356
борная кислота 108, 128, 369
борщевик 258, 271
бrevibлок 7
бренди 63
британский антилюксант 189
бромгексин 369

бромид тиамина 136
бромиды 358, 369
бромизовал 239
бромкамфора 239
бромфос 194
бронхит 68
бруламицин 319
бруфен 369
«будильник» 366
бузина черная 259
букарбан 378
бура 128
бутадон 327, 370
бутамид 378
бутифос 194

В

вазелиновое масло 124, 125, 219, 226, 231, 234, 245, 306
вазодилатация 71
вазопрессии 77, 82
вазопрессоры 152, 155
вазотек 179
вальпроевая кислота 154, 327, 370
ванкомицин 320
варфарин 371
васкор 33
ваулен 205
вегето-астенический синдром 142
велаулин Н 173
велкизол 214
вераламил 12, 31, 32, 33, 75, 208, 307, 327
верелан 33
вермокс 330
верошпирон 179
ветреница 270
вех ядовитый (цикута) 260
взвесь тромбоцитов 255
видехол 305
викалин 231
викасол 135, 165
визблестин 154
винилилхлорид 232
вино 63
виперотоксин 282
вискен 7, 370, 373, 377
виски 63
висмут 154
витамины А 154
витамины Е 74, 127, 140, 144, 149, 159, 166, 231, 307, 309, 311, 327
витамины К 144, 189
витамины Р 286, 289
витамины группы «В» 143, 211, 276
вода 63
водорастворимые соли 153
волнушка 279
волны U 170
волоконница 278
волчье лыко 261
вольтаж-зависимые каналы 170
вороний глаз 262
воск 227
вофатокс 194
время кровотечения 162

Г

гадюка 282
газовая хроматография 345
газовая (газо-жидкостная) хроматография 70
галазолин 370
галантамин 256
галогеноводороды 174
галоперидол 73, 75, 370
гамма-аминомасляная кислота 67

гаммексан 214
ГАМК 67, 77
ГАМК-А рецепторы 77
ГАМК-миметики 85
гарамицин 319
гардона 194
гастрин 77
гастротомия 164
гастроинтерит 151
гастроинтероконит 153, 154
гаунабенз 44
гашеная (едкая) известь 123
гашиш 360, 370
гексахлоран 214, 215, 217
гексахлорбензол 214
гексахлорпропилен 214, 216, 217
гексенал 219
гексокиназа 146
гематурия 139
геминные ферменты 158
гемитон 44
гемоглобин 158
гемодез 73, 83, 143, 328
гемодинализ 17, 152, 156, 163, 165, 211, 231, 328
гемолитический яд 188
геморрагии 72
геморрагический некроз 158
геморрагический синдром 255
гемосорбция 17, 152, 156, 165, 189, 211, 231, 328
гемсинтетаз 146
гентамицин 319
гепарин 122, 133, 154, 179, 286
гепастерил 232, 328
гепатопротекторы 232
гептахлор 214, 216, 217
геронин 36, 38, 46, 72, 74, 371
герпес зостер 154
гидралазин 188
гидрокарбонат натрия 17, 27, 103, 119, 122, 136, 208, 237
гидрокартизон 120, 122, 233, 262
гидроксид магния 164
гидроксид железа 164
гидроокись натрия 340
гидроперит 132
гидрохинон 126
гидроцефалия 139
гингивит 139
ГИНК 323
гносциамин 255, 256, 263, 268, 366
гиперальгезия 186
гипербарическая оксигенация 237, 276
гипербаротерапия 133
гипергидроз 72
гипергликемия 160, 162
гиперкалиемия 169
гиперкоагуляция крови 69
гиперполяризация мембран 69, 170
гиперсаливация 68
гипертензии 234
гипертермия 151
гипертиреоз 154
гиперферментемия 162
гиперхлоремический алкалоз 168
гиповолемический шок 160
гиповолемия 160
гипогликемическая кома 77
гипогликемия 69, 75, 184
гипокалиемия 69, 154, 155
гипокальциемия 69, 154
гипонатриемия 151
гипопитuitarизм 154
гипорефлексия 160
гипотензия 71, 151, 160

гипотермия 70, 71
гипотиазид 54, 144, 371
гипотиреоз 151, 154
гипотиреоидная кома 72
гипотоническая дегидратация 154
гипотонические растворы натрия хлорида 152
гипотония 186
гипохлоремический алкалоз 154
гипохлоремия 139
гипоциркуляция 160
гистамин 77, 164
гистаминоблокаторы 287
гистаминоблокирующие средства 211
глибенкламид 378
глицеральдегид 95
гликоген 69, 184
гликозиды сердечные 16, 19, 37, 268
глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа 185
глицерин 68
глицин 151
глицинергические нейроны 151
глубокая кома 71
глутаминовая кислота 317
глутатионредуктаза 140
глюкагон 14, 38, 40, 77, 170
глюкоза 17, 27, 73, 102, 124, 124, 143, 210, 212, 237, 245, 261, 286, 307
глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 184
глюкоза с инсулином 211
глюкокортикоиды 39, 74, 118, 120, 135, 140, 144, 165, 168, 170, 174, 189, 276, 286, 289, 307, 312
глюконат кальция 39, 124, 270
глюконеогенез 184
глутаматные рецепторы 77
глутаминовая кислота 67, 144
глутатионредуктазы 184
глутатионсинтетаз 184
говорушки 277
ГОМК 317
гордокс 210
горечи 307
горький миндаль 259
грамоксон 220
гранизетрон 73
гранозан 143
гремучие змеи 282
грибы 243
гризефульвин 72, 109
гуанифацин 44
гутимин 317
ГХЦГ 214
гурья 282

Д

д-пенициллин 143, 148, 155
дантролен 296
дафинин 261
дихлористая ртуть 138
ДД 214, 217
ДДВФ 194
ДДД 214, 217
ДДТ 214, 217
дегидратация 69, 151, 154
дезоксикортикостерон 145
декаметоний 209
декарис 330
дексазон 227
дексаметазон 78, 223, 309
делегил 331
дельта-аминолевулиновая кислота 147

демалгон 365
депонирование свинца 146
депот-инсулин 173
депрессия сегмента S-T 151
десквамация эпителия 139
десферал 163
десфероксамин 163
дефероксамин 163, 223
дефицит железа 147
дефицит питания 154
дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы 148
дефицит холинэргической реакции 185
дефлегмация 341
джин 63
диабетическая нейропатия 188
диабетический кетоацидоз 169
диазепам 148, 207, 261, 296, 326, 327
диазинон 194, 195
диакорб 144, 210
диамиды 360
диарей 151, 153
диасетилморфин 371
дибазол 54, 118, 144, 211
дибунол 166, 210
дигитоксин 19
дигоксин 12, 19, 168, 174, 320, 371
дизонин 83, 169
дизопирамид 17
дизосия 83, 169
дизэмбриогенез 142
динэприлфторфосфат 194
дикиан 124
дилатор 33
дилантин 328
дилор 214, 216
дилтиазем 31, 148
димедрол 75, 108, 118, 286, 287, 292, 371
диметиларсенид 183
диоксид 33
динезин 144
диоксиды 215
дипиридоксин (ТМБ) 207
диплопин 151
дипразин 106
диотерекс 194
дисгидрии 76, 83, 169
дискарит 44
дисоль 73, 276
дисульфиды 106, 174, 327
дитилин 209, 246
дитионит натрия 222
диуцанкил 86
диуретики 37, 174
дифенин 28, 86, 102, 144, 148, 317, 327, 328
дихлордифенилдихлорэтан 216
дихлорид ртути 138
дихлорэтан 228
дихлорэтилен 232
дихлорфос 194, 201, 210, 371
дизитинсин 207
дизитиламид лизергинной кислоты 374
дизитиловый эфир 340
ДМДТ 214
добутилин 15, 31, 39, 332
добутрекс 14, 227
дождевик ложный 279
доксорибуцин 154
домперидон 122
донаторы сульфгидрильных групп 166
допамин 15, 209, 211, 227

допинг 14, 15, 31, 38, 57, 58, 74, 103, 155, 182
дофамин 15, 39, 78, 127, 328, 332
дофаминореактивные системы 67
древесный спирт 92
дроперидол 74, 75, 119, 121, 133
ДРС 67
дульхамарин 268
дурман бесшипный 263
дурман обыкновенный 263
духи 63
ДФО 163, 165, 214
ДФФ 194

Е

едкий натр 123
едкое кали 123

Ж

железа глюконат 157
железа лактат 157
железа сульфат 157
железодефицитная анемия 154, 162
железо 100, 327
желудочковая тахикардия 170
желудочковые экстрасистолы 185

З

закисное железо 160
заменное переливание крови 165, 237
запах «чеснока» 187
затрудненное дыхание 153
заксирин 144
зимельдин 88
зоокумарин 371
зопиклон 372
зофран 27, 49, 73

И

изо-пропанол 388
иботеновая кислота 277, 278
ибупрофен 179
ИБЛ 155, 189, 209, 219
изадрик 14, 28, 39, 332
изобутилнитрит 240
изониазид 100, 168, 188, 323
изопrenalин 14
изопропанол 92, 340
изопропиловый спирт 364
изоптин 33, 372, 376
изотонические кристаллоидные растворы 210
изотонические растворы глюкозы 127
изотретиноин 308
импан 372
инверсия зубца Т 151
ингибиторы протеолиза 210
ингитрил 210
индерал 7
индометацин 32, 154, 168, 169, 179, 372
инозитол 151
инсектицид 153
инсулин 27, 73, 124, 168, 170, 172, 173, 210, 237, 307
инсулин ультраонг суспензия 174
инсулин-лонг суспензия 173
инсулин-семилонг суспензия 173
инсулонг (СПП) 173
инсуларп 173
интервал PR 170
интервал Q-T 185, 188
интоксикационный психоз 69, 151
инфузионная терапия 103, 155

ионизирующее излучение 154
ионные каналы 67
ионол 166, 232, 234
ипрониазид 323
ипротропиум бромид 206
исрадилин 33
ИЦС К 174
ишемия почек 160
йод 364, 372
йодиды 372
йодоформ 125

К

кавинтон 133, 231
кадмий 38, 147, 174
калан 33
калийсберегающие диуретики 168
калийурез 169
калия бихромат 372
калия бромид 239
калия перманганат 134, 219
калия хлорид 28, 155, 209, 210
кальций 180
кальцитонин 307
кальцитрин 307
кальция глюконат 73, 118, 119, 121, 320
кальция тисульфат 74
кальция хлорид 28, 31, 73, 74, 103, 121, 286, 289
камфора 372
канамидин 319
капли-пектин 32
каптоприл 168, 179
карбамазепин 145, 327
карбенциллин 168, 174
карбозоль 195
карбоксигемоглобин 389
карболен 103, 152, 223
карболовая кислота 126
карбонат кальция 270
карбонильные соединения 360
карбофос 194, 201, 204, 205, 209, 210, 372
карден 33
кардизем 33
кардил 33
кардиогенный шок 160
кардиостимуляция 209
карнитин 307, 318
катапрес 44
катерген 166, 219
катехоламины 77, 170
каустическая сода 123
кверцетин 166
керосин 225
кетансерин 133
кетонацидоз 69
кетановые тела 70
кетаны 360
кетопрофен 133
кильфен 214
кислица 270
кислород 209, 212, 224, 245, 278
кислота азотная 364
кислота борная 56
кислота никотиновая 56
кислота пириновая 364
кислота серная 364
кислота соляная 364
кислота щавелевая 364
кислоты 222
китрил 73
кларитин 292
клешевина 263
клоидин 44, 88
клофелин 12, 36, 38, 44, 56, 372
коагулограмма 162
кобра 282

кодеин 364, 373
кокаин 39, 74, 108, 174, 243, 373
кокарбониллаза 74, 83, 86, 127, 143, 144, 211, 232, 237, 286, 317
колистин 320
коллаген 151, 185
колхамин 254
колхицин 12, 154, 254
кома 147, 148, 151, 153, 160, 162
комбинпрес 44
комплексные 143
конваллотоксин 265
конвулекс 370
конгидрин 258
кониин 258, 373
консолидин 267
контрикал 210
копьяк 63
копрдиназе 122
коприн 279
копрпорфириин 147
копрпорфириурия 147
корвалол 144
коргликон 19
кордиум 7, 370, 373, 377
кордарон 12, 188
кордафен 33
кордиамин 52, 58, 73, 237
корень солодки 168
коретар 7
коринфар 33
коркард 7
коррозивное действие 160
кортизол 149, 151
кортикостероиды 58, 211, 227, 261, 292, 306
косточки горького миндаля 265
косточки абрикосов 259
кофе 73
кофеин 52, 58, 73, 144, 237, 243, 340, 374
краниоцеребральная гипотермия 185
краска Кастеллини 126
красный мухомор 277
креатинин 70, 148, 149
крезол 126, 243
христипин 54
хромкалим 170
критиотоксин 282
крушина 270
крысид 374
«крэк» 373
ксантотоксин 258
куколь посевной 264
кужарины 258
кумулятивные отравления 152
куринтил 374

Л

лабеталол 7, 297
лаваж желудка 164
лаваж кишечника 152
лавровишня 264
лазикс 27, 118, 121, 131, 144, 174, 210, 374
лактасол 83, 103
лактат кальция 270
ландыш майский 265
леводопа 168
левометилин 109, 188, 314
легален 219
легалон 166, 232
ледум-камфора 253
лейкопения 143, 148
лейкоцитоз 162
лепонекс 374
летучие яды 385
Лив-52 144

лигносорб 224
лидокаин 16, 28, 57, 118, 119, 121, 188, 211, 219, 232, 374
лизиноприл 179
ликер 63
лимонная кислота 124
линдан 214, 215
линетол 144
линоевая кислота 184, 317, 318
липоканин 219, 232, 326
липостабил 328
липоцеребрин 144
литий 37, 150, 154
лития карбонат 150
лития оксидбутират 150
ломир 33
лопресол 7
лоразепам 261
лорекс 220
лосыоны 63
лофексидил 44
Л.С.Д. 374
лютик едкий 265

М

М-81 194
магний 27, 74, 205
магния аскорбинат 28
магния сульфат 27, 28, 144, 207, 208, 219, 227, 231, 307
майский ландыш 141
маковая соломка 360
малатин 194, 195, 212
малооксон 201
маннитол 78, 121, 130, 210, 219, 231, 237, 309, 320
марганец 38
масло шиповника 122
«медиаторные» синдромы 71
меди сульфат 243
медиазид 19
мезатон 16, 121, 127, 165, 189, 219, 276
мекалтид 188
мексидол 209, 232, 234
мелена 160
мелипрамин 375
мелиттин 288
мембраностабилизирующие средства 317
ментол 375
мепробамат 340
мепротак 75
меркаптаны 360
меркаптофос 194, 201
меркурия 141
метаболитический ацидоз 72, 158, 165
«металлоблотропные» функции 151
метадоксил 86
метадон 375
металлический вкус во рту 187
металлическая ртуть 141
метамфетамин 366
метанол 92
метарекс 328
метифос 194, 201, 204
метацин 144, 206
метизергид 154
метилацетофос 194
метил-допа 185
метилдофа 154
метилениовая синь 304
метиленовый синий 136, 245, 265
метилование мышьяка 189
метилмеркаптофос 194
метилнорадреналин 185
метилпарафин 194

метилпреднизолон 18, 124, 287
метилртуть 138
метилэтилтиофос 194
метионин 189, 219, 232
метициллин 168
метоклопрамид 27, 32, 49, 73, 122
метоксиклор 214
метопролол 7, 9, 154
метотрексат 154, 320
метронидазол 72, 109, 375
мефенамовая кислота 378
мидокалм 144
мидназ 71
миоатропин 278
микроциркуляция 341
микроспальная этанол-окисляющая система 65
микроцефалия 139
минутка 214
миоглобин 70, 158
миоглобинурия 187
миоклонусы стоп 151
миорелаксанты 17, 119, 209, 261
микроренальный синдром 69, 76
миофибрилляции 71
молоко 124, 130
молочай лозный 266
молочная кислота 68, 184
монимин 319
монопри 179
моносинусулия 173
монотард 174
моноклобутидмен 214, 217
морфин 124, 155, 189, 364, 373, 375
мупиллум 122
мочевина 121
мочегонные средства 328
моющие средства 123
MPTP 74
мускарин 277, 278
мускариноподобные эффекты 252
мушкетер 277, 278
мухомор пантерный 278
мышьяк 376
мышьяковистый ангидрид 183
мышьяковистый водород 188
мышьяксодержащие соединения 185

Н

н-нормальный-пропанол 388
НАДН⁺ 64
НАДН/НАД 64
НАДФН 64
надолл 7
налоксон 48, 49, 73, 102, 373, 375
налорфин 373, 375
наркан 73
нарканти 73
нарушение координации движений 148
нарушение процесса свертывания крови 158
нарушение ритма сердца 151
нарушения гемодинамики 187
нарушения зрения 147
нарушения порфиринового обмена 147
нарушения цветоощущения 155
нарушения чувствительности 186
нарцисс 270
нативный стафилококковый анитоксин 122
натрия борат 128
натрия бикарбонат 174, 180
натрия бромид 239
натрия гидрокарбонат 118, 121, 130, 143, 163, 164, 189, 205, 210, 219, 227, 245, 261, 276, 332

натрия нитрат 210
натрия нитрит 242, 259
натрия нитропруссид 152
натрия оксидбутират 31, 85
натрия сульфат 205
натрия тетраборат 128
натрия тиосульфат 144, 265
натрия хлорид 124, 239
натрия цитрат 27
нафталин 240, 243
нафтизин 376
нашатырный спирт 73, 123, 205, 237
неантихолинэстеразное действие анти-ХЭ средств 201
небулин 319
нейролептанальгезии 119
нейроплетики 121
нейротензия 77
нейротоксин 284
некардиогенный отек легких 153
неогликогенез 69
неопизин 32, 319
непроходимость кишечника 153
неробол 144
несахарный диабет 151
нетилмицин 319
нефротоксичность 148
нефть 225
нивалин 256
низкомолекулярные плазмозаместители 209, 210
никардин 33
никорандил 170
никотин 376
никотинамид 74, 210, 328
никотинаминдинуклеотидфосфат 65
никотиновая кислота 147, 219
нимодипин 33, 86
ничотоп 33
Н-инсулин 173
нистагм 72, 154
нитраты 37, 240, 243
нитрендипин 33
нитриты 376
нитробензол 240
нитроглицерин 376
нитроглицерин 194
нитрофураны 109, 154, 360
нифантин 33
нифедипин 33, 56, 57, 208, 307, 372, 376
нифедипин 33
НМДА 67
НМДА рецепторов 77
но-шпа 377
новоксин 121, 124, 135, 136, 208, 219, 377
новокаиномид 9, 188, 209, 234
новокаиновая блокада 286
ноготки 270
ногти 187
ноотропил 144, 209
норадреналин 15, 39, 58, 108, 133, 121, 127, 135, 152, 165, 189, 209, 211, 219, 276, 328, 332
норваск 33
НПВС 72, 108
НПХ Илетин 1, 2 173

О

обезвоживание 147, 185
обзидан 7, 370, 373, 377
обнуляция 73
обращение 319
общеклеточное токсическое действие 153
одеколон 63

одновалентные катионы 150
окись магния 119
окислительное фосфорилирование 160
окисное железо 160
окись углерода 235
оксипин 267
оксалаты 70
оксалоацетат 184
оксидбутират натрия 73, 145, 204, 219, 231, 328
оксигенобаротерапии 209
оксигенотерапии 119, 219, 227, 237
оксид азота 223
оксидеит 305
окспренол 7
октаметил 194
олеандр 268
олеандрин 268
олефин 219
олигурия 139, 154
омег-5-пятикислоты 257, 258
омепразол 120
омнопол 118, 124
ондансетрон 27, 71, 108
опиаты 12, 77
оральные контрацептивы 154
орал 377
органические кислоты 160
ореллан 277
оротат калия 318
орципреналин 28
осарсел 183
осмолярный промежуток 70, 101
осмолярность плазмы 70
осмотические мочегонные 234
осмотическая резистентность эритроцитов 187
остаточный азот 148
острая кровопотеря 154
острый интоксикационный психоз 153
отек мозга 185
отек легких 162
офтальмоплегия 154
ОЦК 165
ощущение жжения в конечностях 153

П

п-хлорбензилхлорид 214, 216, 217
панангин 28, 73, 144, 172, 317
пангамовая кислота 219, 237
панзинорм 144
панкуроний 320
панкурония бромид 296
пантрипин 210
панлеврия 118, 144
паракват 220
паральдегид 326
пары ртути 139
паратормон 122, 170
паратон 207
парафин 227
парафиновое масло 219, 234
парацетамол 184, 290, 317, 377
паретицин 262
ПАСК 243
паслен сладко-горький 268
ПДК 143
педикунел 72
пенициллин 136, 168, 174, 179, 209
пенициллин G 276
пенициллины 73, 168, 227
пентамин 75
пентахлорпропан 214, 217
пентоксил 122
пентоксифиллин 227
пентохлорпропан 217
пепсин 307
пергидроль 132
перекись водорода 132, 135
перитол 377
перитонеальный диализ 211, 231
перманганат калия 260, 262, 364
пероксидация липидов 160
персики 259, 265
пертан 214, 216, 217
песчаная эфа 282
петлевые диуретики 168
печеночный заплх 71
пивол 63
пигментация волос 154
пикамилон 74, 86, 144
пикриновая кислота 362, 364
пикротоксин 260
пимидин 40
пинд лол 7
пиноцидол 170
пинераллин-азипинит 330
пинераллин-гексагидрат-гельмин 331
пилоидеин 286, 378
пирацетам 144, 209, 219, 231, 238, 317, 378
пирензепин 206
пиридоксальфосфат 204, 219, 317
пиродоксин 66, 102, 105, 108, 140, 149, 188, 277, 307, 326, 328
пирогаллол 126
пироксикам 174
пируват 184
плазмозаместители 39, 127, 165, 189, 328
платифиллин 119
плеглокс-Л 220
полиглюкин 14, 58, 121
полимиксин В 320
полиненасыщенные жирные кислоты 160
полноорганическая недостаточность 180
полистерол 180
полифепам 152, 164, 245, 224
полихлорированные бифенилы 215
полихлорированные дибензофураны 215
полихлорированные углеводороды 215
полихлоркамфен 214, 217
полихлорпирин 214, 217
полиэтиленгликоль 165
поллинозы 270
понстел 378
порошкообразный мел 119
поташ 123
потенциализируемые кальциевые каналы 147
почечная недостаточность 160
почечный ретенционный ацидоз 72
практола 7, 9
преднизолон 39, 48, 52, 58, 74, 118, 120, 133, 145, 267, 269, 286, 287, 292, 307, 309
препараты барвинка 188
препараты валерианы 144
препараты железа 149, 168, 317
препараты золота 154
препараты калия 168
препараты кальция 135
препараты спорыньи 243
приготовление реактивов 356
проба Бельштейна 362
провокационный тест 149
продигнозан 122
прозерин 31, 75, 267

производные 1,4 бензодиазепина 369
 производные дибензазепина 360
 производные имидазола 360
 производные индола 360
 производные кумарина 317
 производные нитрофурана 364
 производные пиразола 360, 364
 производные пиридина 360
 производные пиррола 360
 производные пурина 360
 производные рифамина 364
 производные сульфаниламочевина 109
 производные фенотиазина 360, 364
 производные ферроцерона 364
 прокардия 33
 промедол 118, 154, 127, 135, 189
 промеран 138
 прооксидантное действие 199
 пропантелин 32
 пропафенон 32
 пропафол 296
 пропенилхлорид 214, 217, 228
 прололис 122
 пропранолол 7, 75, 154, 179, 290
 простагландин 77, 169
 протамин цинк Илетин 1, 2 174
 протафан 174
 противобластные средства 32
 противогистаминные средства 286, 289
 противодиабетических средства 109, 378
 противоземные сыворотки 285
 противолейкемические средства 317
 противоопухолевые средства 168
 противостолбнячная сыворотка 286
 противотуберкулезные препараты 72
 протозеритрин 269
 протопорфирии IX 146
 протромбиновый индекс 275
 профенфос 194
 псилоцибин 280, 378
 псилоцин 280
 ПХК 214
 лшеничный крахмал 125
 «пыль» 371
 пиянководители 228
 ■
 рибодомиолиз 151, 187
 раниприл 179
 ранитидин 108, 120
 ранункулин 266
 раствор калия арсенита 183
 раствор Люголя 125
 раствор Рингера 83, 122
 раствор Рингера-Локка 276
 растворы калия 74
 растительное масло 124
 раувазан 54
 рауваплекс 54
 рауниатин 54
 рауназия 54
 рауседил 54
 РДС 153, 165
 реаккутан 308
 реактив FPN 353, 356
 реактив Грисса 357
 реактив Драгендорфа 356
 реактив Марки 353, 356, 362
 реактив Триндера 357, 366
 реактив Форреста 356
 реактив на ацетон 362

реактиваторы ХЭ 206
 реакция биотрансформации 183
 регидрон 84, 276
 реглан 48, 49, 53, 73, 108
 резерпин 12, 54, 378
 резиновый спирт 92
 резорцин 126
 резохин 331
 реланиум 31, 75, 102, 155, 206, 207, 256, 261
 реномакс 179
 рентгеноконтрастные таблетки 162
 реологические свойства крови 69
 реополиглокин 51, 53, 121, 130, 133, 143, 267, 286
 реполяризующая смесь 73, 103
 ресинтез АТФ 184
 ресинтез гликогена 184
 ретиболил 144, 318
 ретинол 308
 рефрактерный период 170
 рибоксин 74, 83, 127, 144, 211, 232, 237
 рибофлавин 74, 147, 149, 237, 307
 рибофлавина мононуклеотид 131, 210, 317
 ригидность мышц затылка 74
 ригидность шейных мышц 147
 ритмол 32
 рифампицин 317, 327
 ринин 263
 рининин 263
 родонид 153
 ром 63
 ртутная энцефалопатия 141
 ртуть 378
 рутин 140, 144, 165, 166
 рыбий жир 308
 рядовка 277

С

сайфос 194
 салбутамол 17
 саликация 153
 салицилаты 100, 154, 176, 179, 327
 салициловая кислота 340
 салуретики 156
 самбунигрин 259
 сапогликозиды 257
 сапонин 264
 сатанинский гриб 279
 свежемороженая плазма 255
 синец 188, 243
 свицовая энцефалопатия 148
 свицовые краски 146
 сегмент ST 170
 седуксен 144, 206, 207, 253, 328
 секвестрация Ca^{++} в нейронах 67
 селитры 194
 семиленте (МС) 173
 семиленте Илетин 1 173
 сенсо-моторная нейропатия 189
 септический шок 185
 сердечные гликозиды 72, 74, 75, 127, 178, 209, 231, 265, 307
 серион 133, 231, 380
 серная кислота 115, 340
 сернокислая магнезия 237
 сероводород 109
 серотинин 77
 серотонинреактивные системы 67
 сероуглерод 109
 серпазил 54
 симбазон 206, 207, 208
 сизомицин 319
 силибинин 232, 276
 силибор 166, 219, 232
 синдром Феера 141

синдром гастроэнтерита 279
 синдром оглушения 160
 синдром Мендельсона 68
 синдром Бартера 169
 синильная кислота 245, 259, 264
 сироп рвотного корня 73
 скатома 154
 скипидар 225, 226, 243, 364
 склеродермия 154
 СКН 211
 скополамин 255, 256, 263, 268, 366
 скополия карикольская 268
 СКТ-6а 211
 скрытый диабет 77
 слабительные средства 39, 58, 152, 174
 слепота 153
 слезы 265
 «смяк» 371
 смекта 119
 сморчки 277
 «снег» 373
 снижение толерантности к глюкозе 160
 снижение памяти 155
 снижение температуры тела 185
 соланин 268
 солевое слабительное 39, 108, 219, 234, 245, 332
 соли бария 168, 171, 172
 соли кобальта 364
 соли меди 364
 соли никеля 364
 соли ртути 138
 солкосерил 119
 соляная кислота 113, 307
 соматоневрозы 142
 сорбент 103
 сорбитол 131, 155, 180
 сорбция 341
 соталол 7
 спектрофотометрия 347
 спираприл 179
 спиронолактон 320
 спирт этиловый 63
 спирты многоатомные 71, 327
 стероиды 360
 столбнячный гипериммунный глобулин 297
 стрептомицин 319
 стриктуры кишечника 162
 стрихнин 260
 стробан 214
 строфантин 19, 165, 268
 строчки 277
 стугерон 33
 судороги 147, 148, 162
 судорожный синдром 151, 153, 277
 сунсулин 173
 сукцинилхолин 296, 320
 сулема 136
 сульфаниламиды 176, 243, 380
 сульфат железа 158
 сульфат магния 105, 155, 177, 297
 сульфат натрия 340
 сульфат цинка 121
 сульфгидрильные группы кофакторов 184
 сумазин 220
 супероксиддисмутаза 160
 супероксидный ион 229
 супрастин 286, 292, 380
 суспензия инсулин протамин 173
 суспензия цинк-инсулина 173
 суспензия цинк-инсулина ампрф-ного 173
 сыроежки 279

Т

тавегил 292, 380
 талинолол 7, 9, 232
 таллий (Тl) 153, 154, 174, 188, 380
 танин 27, 237
 тахикардия 153, 165, 185
 твердофазная экстракция 34
 тенормин 7
 тефиллин 381
 тератогенное действие 78
 тербуталин 17
 терфенилы 215
 тест на скрытую кровь 70
 тетицин кальций ($CaNa_2EDTA$) 135, 148, 165
 тетрагидроэтилен 109
 тетрациклин 32
 тетрагидродисульфид 106
 тетрагидрохлорид 104, 225
 тетурам 72, 78, 106, 188
 «тетурам-этаноловая» реакция 107
 тиазиды 168
 тиамин 74, 83, 84, 86, 102, 105, 147, 219, 307, 328
 тиамин бромид 73
 тигазон 308
 тимол 126
 тимолол 7
 тиюдан 214, 216, 217
 тиюловые ферменты 184
 тионин 245
 тиопентал 135, 249
 тиосульфит 125, 127, 259
 тиюрацил 151
 тиюфос 201, 211
 тиреотоксикоз 72
 ТМФ-3 194
 тобанум 7
 тобрамицин 319
 токоферол 219, 232
 токоферол ацетат 223
 токсифен 214, 216
 токсинальбумин 263
 токсическая энцефалопатия 187, 190
 толазол 49, 51
 толбутамид 317
 толибут 86
 толстокишечный сорбционный диализ 188
 толундиновый синий 245
 толуол 174
 тонкослойная хроматография 343
 тризнокор 7, 370, 377, 381
 триамал 118
 триандат 7
 транспорт электронов 160
 трансферрин 77, 163
 тремблеса 49
 трентал 227
 триазолам 327
 триамтерен 177, 179
 трилен 232
 трилон Б 27
 триметафос-3 194
 тринитротолуол 240
 триплексин 144, 340
 трирезид 54
 трисамин 143, 189, 219, 276
 триседил 381
 «Трисоль» 276
 трихлорметафос-3 194
 трихлорэтилен 108, 109, 214, 232
 трициклические антидепрессанты 74
 тривентол 206, 214
 тромбозография 162

тропаин 144
тропил 240
трофотропные медиаторные системы 151
тубазид 323, 381
тубокурарин 209, 320
тусупрекс 381
ТХМ-3 204
ТХЭ 232, 341
ТЭС 225, 226, 227

У

угарный газ 235
уголь активированный 26
уксусная кислота 115, 124, 135
уксусная эссенция 115
ультраленте Илетин I 174
ультратард МС, НМ 174
унилол 27, 74, 108, 140, 143, 148, 156, 166, 188, 223, 232
уровень протромбина 162
уропорфирин 187

Ф

фаб-фрагменты 26
факторы свертывания крови 160
фаликард 33
фаллоидный синдром 272
фаллотоксины 273
фаматидин 120
«фармакологическая проба» с ДФО 164
фаулеров раствор мышьяка 183
фелодипин 33
фениболин 144
феницетин 243, 364
фенибут 86
фенигидин 33
фенитон 326, 328
фенкарол 382
фенбарбитал 86, 144, 148, 290, 307, 367
фениболин 318
фенолы 126, 243, 360, 364
феномен «летального синтеза» 195
фенотиазины 56, 382
фентанил 74, 119, 121, 124, 127, 133
фентолами 51, 109
фенициклидин 243
ферриоксамин 163
ферритин 158
ферроцерон 382
ферроцианид железа 155
фестал 307
фето-плацентарный барьер 150, 183
фибриляции желудочков 170, 183
фибриноген 122
фиброз 69
филепсин 12, 382
финоптин 33
флендил 33
флувоксамин 88
флунаризин 208
флуоресценция 147
флуспирилен 12

фозалон 194
фозиноприл 179
фолиевая кислота 96, 144, 149, 317
форидон 208
формальдегид 93
форматин 194
форсированный диурез 152
ФОС 12, 38, 71, 174, 179, 186
фосфаден 219
фосфакол 194
фосфалюгель 231
фосфамид 194
фосфатидилинозитолы 151
фосфоген 232
фосфодрип 212
фосфорорганические инсектициды (ФОИ) 194
фосфорорганические соединения (ФОС) 194
фосфотинин 195
фотофобия 139
фруктоза 131
фталофос 194
фтивазид 323
фурацилин 140
фуросемид 78, 210, 223, 237, 306, 307, 320

Х

хелатирующие средства 148
хелатобразователи 188, 190
химико-токсикологический анализ 162
хингамин 331
хинидин 9, 12, 32, 36, 37, 38, 174, 188, 243, 382
хинин 32, 243, 382
хлорамфеникол 314
хлорасептик 126
хлорид ртути 138
хлорид кальция 122
хлорированные углеводороды 228
хлористый кальций 270
хлористый палладий 341
хлормеродрип 138
хлорное железо 143
хлор 168
хлорорганические соединения (ХОС) 214
хлорформ 214, 239, 340
хлорофос 194, 201, 204, 209, 211, 371
хлорохин 12, 171, 172, 331
хлорпропамид 72, 317, 378
хлорпротиксен 383
хлортен 214
холестипол 27
холестирамин 27, 32
холинергический синдром 71, 252
холиноблокаторы 209
холинолитики 120
холинотиметики 174
холинореактивные системы 67
хомограп 173
хомофан 174
хроматография 343
хромосомы 265
хронический алкоголизм 188

ХР

ХР 157
ХВВ 228
Химинисулин Лилли Нормаль 173
хумулин 173
Хумулин Н 174
хумулин V 174

Ц

цветные тесты 333
ЦВД 152
целарит 123
цезарь 174
целанид 19, 383
целестилы 92
центральные миорелаксанты 144
центральный миелитоз Вароли
его моста 79, 84
церебролизин 330
церукал 49, 73, 103, 122, 312
цефалексин 174
цефалоспорины 72, 73, 109, 227, 320
циамид 78
цианиды 12, 71, 178, 383
цианоз 162, 185
цианокобаламин 136, 140, 149, 211, 219, 328
цианал 194
цикламид 378
циклодол 383
циклофосфамид 223
цикутоксин 260
циметидин 108, 154, 287
циннаризин 33, 231
цинсплатин 188, 320
цинстени 183
цитомак 317
цитохром С 219, 232
цитохром Р-450 64
цитраглюкосян 276

Ч

чемерица лобеля 269
чемерица водн 252, 269
четырёххлористый углерод 214, 228
чистотел 270

Щ

щавелевая кислота 115, 117, 269
щавелевокислый калий 269
щавелевоуксусная кислота 184
щавель кислый 269
щелочи 222
щитомордник 282

Э

экстракт ялоу 144
экстрапирамидные явления 151
электрокардиостимуляция 15
эленум 144
эмксипин 210
эналаприл 179
эдиоперекиси 69
энтеро-гепатический цикл 153
энтеро-оральный цикл 153
энтеро-энтеральный цикл 153

энтеросорбенты 58, 276
энтеросорбция 49, 48, 83, 119, 155, 328
энцефал 144
энцефалопатия Вернике 76, 79, 87
энцефалопатия 151, 157
эрготамин 383
эрготаминфосфат 373
эрготамин 56
эритромицин 22
эсмиал 7
эспераль 78, 106
эссенциале 144, 166, 210, 219, 223, 232, 317
эссенциале форте 74, 86
этикриновая кислота 320
этамбул 327
этаминил 54, 367
этанол 37, 38, 46, 63, 104, 184, 317, 327, 386
этанолемия 69
этаксин 209, 232, 234
этиленгликоль 92, 327
этилированные бензины 225, 226
этимизол 145
этионамид 154
этимзин 209, 232, 234
этретинат 308
эуфиллин 17, 39, 118, 133, 171, 232, 293, 383
эуфорбин 266
эфедрин 16, 122, 136, 384
эфедрон 384
эфирные масла 254
эфиры азотистой кислоты 360
эффект Меланбу 70
эфа песчаная 282

Я

яд кобры 284
ятрогенные осложнения 69

А

Ал-рецепторы 215
аqua plumbi 146
AsH₃ 183
AsO₃, AsO₅ 183

С

CaNa₂EDTA 263
CIWA A 82
CO 72

Д

D-пеницилламин 140, 188, 189

Ф

Fab фрагменты вителла 26

Н

N-ацетилцистенин 189, 231
NMDA глутаматный рецептор 151

Р

pO₂ арт 155

КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Под редакцией
д.м.н., профессора И. В. Марковой
д.м.н. В. В. Афанасьева
д.м.н., профессора Э. К. Цыбулькина

Редактор
Сидельковский А. В.
Корректоры
Ампилогова Е. В., Комарова Л. Н.
Компьютерная верстка
Грибанова А. В.

Изд. Лицензия № 065259 от 30 июня 1997 г.
Подписано в печать 20.07.99. Формат 60х90^{1/8}.
Печать офсетная.

Гарнитура Литературная. Усл. печ. л. 50
Тираж 3 000 экз. Заказ № 2340.

Издательство «Интермедика».
194100, Санкт-Петербург, а/я 8.
E-mail: intmedic@mail.wplus.net

Издательство «Специальная Литература»
198052, Санкт-Петербург, Измайловский пр-кт, 29.

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ГП «Псковская областная типография»
180007, г. Псков, Рижский пр., 17.

ISBN 5-89720-007-6



9785897200078

